SERIE GENERALE

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

Anno 137° — Numero 171

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 23 luglio 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

La **Gazzetta Ufficiale**, *oltre alla* **Serie generale**, *pubblica quattro Serie speciali, ciascuna contraddistinta con autonoma numerazione:*

1ª Serie speciale: *Corte costituzionale* (pubblicata il mercoledì)
2ª Serie speciale: *Comunità europee* (pubblicata il lunedì e il giovedì)
3ª Serie speciale: *Regioni* (pubblicata il sabato)
4ª Serie speciale: *Concorsi ed esami* (pubblicata il martedì e il venerdì)

SOMMARIO

LEGGI, DECRETI E ORDINANZE PRESIDENZIALI

DECRETO-LEGGE 22 luglio 1996, n. 385.

Disposizioni urgenti per accelerare gli interventi nelle aree depresse.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 77 e 87 della Costituzione;

Ritenuta la straordinaria necessità ed urgenza di accelerare la realizzazione dei progetti ammessi nell'ambito del programma generale di metanizzazione del Mezzogiorno approvato con delibera CIPE dell'11 febbraio 1988, nonché di interventi urgenti nelle aree depresse;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 19 luglio 1996;

Sulla proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri e del Ministro del tesoro e del bilancio e della programmazione economica, di concerto con i Ministri dell'industria, del commercio e dell'artigianato e per la funzione pubblica e gli affari regionali;

EMANA

il seguente decreto-legge:

Art. 1.

1. Al fine di accelerare la realizzazione delle opere da parte degli enti di cui alla delibera CIPE dell'11 febbraio 1988, la Cassa depositi e prestiti è autorizzata a prelevare dal conto corrente di tesoreria n. 20111 denominato «Cassa depositi e prestiti - Contributi FESR ai comuni», le somme disponibili necessarie per il pagamento del contributo comunitario a fronte dell'intero importo degli stati di avanzamento dell'intervento e dello stato finale purché presentati entro il 30 settembre 1996, dandone comunicazione al Ministero del bilancio e della programmazione economica, al fine della ratificazione della spesa mediante lettera di conferma.

2. Il limite del 90% delle risorse impegnate di cui all'articolo 2, comma 1, del decreto ministeriale 11 giugno 1991, n. 209, è soppresso.

3. Il Ministero del tesoro autorizza, in via preventiva e generale per i decreti concessivi emessi, la Cassa depositi e prestiti a disporre la liquidazione delle spese documentate sugli stati di avanzamento dell'intervento, comprensive di quelle per varianti e per le compensazioni di spese previste, sempre nel limite della spesa totale ammessa ai benefici della legge 28 novembre 1980, n. 784.

4. I comuni e loro concessionari che hanno terminato, ma non ancora collaudato le opere, al fine di utilizzare i contributi comunitari nel termine prescritto, devono presentare alla Cassa depositi e prestiti ed al Ministero dell'industria, del commercio e dell'artigianato, entro il 30 settembre 1996, lo stato finale di spesa compiutamente documentato e corredato da dichiarazione giurata del direttore dei lavori e, ove nominato, dell'ingegnere capo che attesti la regolare esecuzione e la veridicità delle voci esposte.

5. La Cassa depositi e prestiti, esperita la relativa istruttoria, liquida, avvalendosi delle disponibilità esistenti sui conti correnti di Tesoreria, le somme relative al saldo totale, somme che saranno considerate erogazioni definitive a tutti gli effetti solo dopo il completamento della documentazione finale di spesa e relativa istruttoria per l'approvazione degli atti di collaudo da parte del Ministero dell'industria, del commercio e dell'artigianato e dopo il decreto del Ministro del tesoro.

6. Le garanzie rilasciate dal concessionario del buon esito del collaudo continuano ad avere efficacia fino all'approvazione del collaudo finale.

7. La documentazione di collaudo dovrà, a pena di decandenza delle agevolazioni, essere trasmessa al Ministero dell'industria, del commercio e dell'artigianato per l'istruttoria finale entro il 30 settembre 1997.

8. Le disposizioni del presente articolo si applicano anche agli interventi relativi alla realizzazione degli adduttori di competenza ENI-SNAM.

Art. 2.

1. All'articolo 5, comma 2, del decreto-legge 12 maggio 1995, n. 163, convertito, con modificazioni, dalla legge 11 luglio 1995, n. 273, è aggiunto, in fine, il seguente periodo: «Nel caso in cui la mancata attuazione degli interventi dipenda da grave inadeguatezza strutturale, organizzativa e funzionale della pubblica amministrazione e l'urgenza sia tale da non consentire di procedere diversamente, il commissario *ad acta* può provvedere mediante apposita convenzione con altri soggetti, tecnicamente idonei».

Art. 3.

1. Il presente decreto entra in vigore il giorno stesso della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà presentato alle Camere per la conversione in legge.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 22 luglio 1996

SCÀLFARO

PRODI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

CIAMPI, *Ministro del tesoro e del bilancio e della programmazione economica*

BERSANI, *Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato*

BASSANINI, *Ministro per la funzione pubblica e gli affari regionali*

Visto, *il Guardasigilli*: FLICK

96G0407

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELL'INTERNO

DECRETO 21 marzo 1996.

Disciplina delle mense non obbligatorie di servizio della Polizia di Stato in attuazione delle disposizioni di cui all'art. 5 della legge 23 dicembre 1993, n. 559, che disciplina gli interventi di protezione sociale a favore del personale militare e civile delle Forze armate, dell'Amministrazione della pubblica sicurezza, del Corpo dei vigili del fuoco e del Corpo della guardia di finanza e dei loro familiari nonché a favore del personale del Corpo forestale dello Stato.

IL MINISTRO DELL'INTERNO

DI CONCERTO CON

IL MINISTRO DEL TESORO

Visto l'art. 24 del decreto del Presidente della Repubblica 24 luglio 1977, n. 616, riguardante gli interventi di protezione sociale di competenza dello Stato;

Visto l'art. 5 della legge 23 dicembre 1993, n. 559, che disciplina gli interventi di protezione sociale a favore del personale militare e civile delle Forze armate, dell'Amministrazione della pubblica sicurezza, del Corpo dei vigili del fuoco e del Corpo della guardia di finanza e dei loro familiari nonché a favore del personale del Corpo forestale dello Stato;

Visti l'art. 64, ultimo comma, della legge 1° aprile 1981, n. 121, e gli articoli 40 e seguenti del Regolamento di amministrazione e contabilità dell'Amministrazione della pubblica sicurezza, adottato con decreto del Presidente della Repubblica 7 agosto 1992, n. 417, nella parte in cui prevedono la costituzione di mense non obbligatorie di servizio;

Vista la legge 18 maggio 1989, n. 203, che disciplina, di converso, le mense obbligatorie di servizio delle forze di polizia;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 17 gennaio 1990, n. 44, che, all'art. 15, disciplina le attività culturali e ricreative a favore del personale dipendente delle amministrazioni dello Stato ed, in particolare, l'istituzione, la composizione ed il funzionamento degli organismi per la gestione dei servizi sociali, ricreativi, culturali, di ristoro, di mensa, di approvvigionamento, di asili nido e per il tempo libero;

Considerato che, ai sensi del citato art. 5 della legge n. 559/1993, le attività di protezione sociale sono esercitate mediante l'affidamento in concessione alle organizzazioni costituite tra il personale dipendente oppure ad enti e terzi con procedure da stabilire con apposito regolamento;

Considerato che le esigenze operative degli organismi della Polizia di Stato, caratterizzati, tra l'altro, da continue, consistenti movimentazioni di personale, in relazione ad emergenti situazioni di ordine e sicurezza pubblica ed al controllo del territorio, non consentono, per quanto attiene all'attività delle mense non obbligatorie di servizio, il ricorso all'istituto della concessione così come previsto dal precitato art. 5, commi 3 e 4, della legge n. 559/1993;

Considerato altresì che la conseguente imprevedibile entità dell'utenza giornaliera alle mense non obbligatorie, coesistenti in un'unica struttura con quelle obbligatorie, non consentirebbe, per i soggetti eventualmente interessati alla concessione, la determinazione del relativo prezzo;

Ravvisata la necessità di assicurare comunque la continuità degli interventi;

Visto l'art. 5 del decreto-legge 26 febbraio 1996, n. 75, il quale, nel differire al 1° luglio 1996 le disposizioni del più volte richiamato art. 5 della legge n. 559/1993, ha previsto la possibilità di costituire, nell'ambito delle amministrazioni interessate, gestioni per l'esercizio diretto di tali attività, disciplinandone, mediante decreto interministeriale, le modalità esecutive, la regolamentazione amministrativo-contabile, l'ammissione del personale, le connesse contribuzioni nonché il versamento dei contributi ai capitoli di entrata del bilancio dello Stato per la riassegnazione, ai pertinenti capitoli di spesa delle amministrazioni medesime;

Considerata pertanto la necessità di ridisciplinare l'attività delle mense non obbligatorie di servizio della Polizia di Stato dando attuazione al cennato decreto-legge;

ADOTTA

il seguente decreto:

Art. 1.

Definizione

Nel presente decreto, le mense non obbligatorie di servizio del personale della Polizia di Stato sono piu brevemente definite: mense non obbligatorie.

Art. 2.

Gestione diretta delle mense non obbligatorie

1. L'attività di mensa non obbligatoria del personale della Polizia di Stato è esercitata direttamente dall'amministrazione utilizzando le strutture costituite per assicurare il servizio di mensa obbligatoria nelle situazioni operative ed ambientali previste dalle vigenti disposizioni di legge.

2. Tale esercizio comporta la necessità di provvedere all'approvvigionamento ed all'immagazzinamento dei generi alimentari, alla tenuta delle relative scritture contabili nonché alla gestione del denaro versato dal personale per fruire del servizio.

3. Le somme versate dal personale, secondo le modalità stabilite all'art. 5, sono fatte affluire al capo XIV, capitolo 2439, art. 8, dello stato di previsione dell'entrata per l'anno finanziario 1996 e dei corrispondenti capitoli per gli esercizi successivi, per la successiva riassegnazione al pertinente capitolo di spesa.

Art. 3.

Attività amministrativo-contabile

1. L'attività amministrativo-contabile connessa all'acquisto dei generi alimentari prevede le operazioni di affidamento delle commesse, il pagamento delle forniture, la tenuta delle relative scritture e la rendicontazione amministrativa.

2. Tale attività fa capo ai funzionari delegati - prefetti della Repubblica, commissari del Governo nelle province di Trento e Bolzano, presidente della giunta regionale della Valle d'Aosta. Nell'espletamento di tale attività, i funzionari delegati si avvalgono della collaborazione degli organismi della Polizia di Stato presso cui le mense non obbligatorie sono esercitate.

Art. 4.

Gestione del denaro

1. La gestione del denaro comporta la riscossione delle somme dovute dal personale ammesso alla mensa non obbligatoria, il relativo versamento presso la competente sezione di tesoreria provinciale dello Stato per la riassegnazione al pertinente capitolo di spesa e la resa del conto giudiziale.

2. Tale gestione è affidata ad agenti denominati cassieri i quali tengono apposito registro di cassa.

Art. 5.

Beneficiari e contribuzioni

1. È ammesso a fruire delle mense non obbligatorie il personale di cui all'art. 42 del decreto del Presidente della Repubblica 7 agosto 1992, n. 417, approvativo del regolamento di amministrazione e contabilità dell'Amministrazione della pubblica sicurezza.

2. Il predetto personale è tenuto al pagamento, a titolo di rimborso, di una somma corrispondente alla spesa per l'acquisto dei generi impiegati per ciascun pasto, maggiorata fino al 50% quale contribuzione ai costi aggiuntivi marginali sostenuti per assicurare il servizio presso le strutture di mensa già funzionanti.

Art. 6.

Documentazione contabile

1. La rendicontazione amministrativa delle spese sostenute per l'acquisto dei generi alimentari è effettuata dai funzionari delegati secondo le modalità previste dalla contabilità generale dello Stato e dall'art. 9 del decreto del Presidente della Repubblica 20 aprile 1994, n. 367.

2. La movimentazione dei predetti generi alimentari è dimostrata a mezzo del registro di carico e scarico di magazzino, tenuto dagli organismi della Polizia di Stato presso cui le mense non obbligatorie sono istituite.

3. L'ammissione del personale è disposta mediante rilascio di ricevute di pagamento tratte da bollettari composti da buoni pasto numerati. La parte matrice di tali buoni pasto è allegata al conto giudiziale, mentre la parte madre è trasmessa dai cassieri ai funzionari delegati per dare conto della loro gestione ai sensi dell'art. 252 del regio decreto 23 maggio 1924, n. 827 e contestualmente per consentire agli stessi funzionari delegati la rendicontazione amministrativa di cui al presente articolo, comma 1.

Art. 7.

Conti giudiziali dei cassieri

1. Gli agenti contabili cassieri, preposti alla riscossione del denaro dovuto dal personale ammesso ed al relativo versamento in tesoreria, rendono il conto giudiziale secondo le modalità previste dagli articoli 610 e seguenti del regio decreto 23 maggio 1924, n. 827.

2. A norma dell'art. 621 del predetto regio decreto n. 827/1924, il conto giudiziale comprende anche il conto di carico e scarico dei bollettari ricevuti e di quelli consumati.

Art. 8.

Versamento dei proventi

1. Il contante riscosso durante il mese — previa compilazione dei modelli 124 T e 181 T — è versato dai cassieri presso la competente sezione di tesoreria provinciale, non oltre il decimo giorno del mese successivo, per acquisire la relativa quietanza.

2. I cassieri trattengono la quietanza per allegarla al conto giudiziale e trasmettono al Ministero dell'interno il mod. 181 T per i successivi adempimenti relativi alla riassegnazione dei fondi.

3. Copia autentica della quietanza è infine trasmessa al funzionario delegato unitamente alla parte madre dei buoni di ammissione, a corredo del rendiconto amministrativo di cui all'art. 6, comma 1.

Art. 9.

Norma finale

Il presente decreto sarà trasmesso alla Corte dei conti per la registrazione e sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 21 marzo 1996

Il Ministro dell'interno
CORONAS

p. *Il Ministro del tesoro*
VEGAS

Registrato alla Corte dei conti il 3 luglio 1996
Registro n. 3 Interno, foglio n. 187

96A4721

MINISTERO DEL TESORO

DECRETO 17 luglio 1996.

Accertamento dell'ammontare del capitale nominale rimasto in essere a seguito dell'espletamento dell'operazione di acquisto mediante asta competitiva ai sensi del decreto del Ministro del tesoro 17 giugno 1996.

IL MINISTRO DEL TESORO

Vista la legge 27 ottobre 1993, n. 432, che istituisce il Fondo per l'ammortamento dei titoli di Stato, come modificata dall'art. 1 del decreto-legge 8 gennaio 1996, n. 6, convertito, senza modificazioni, dalla legge 6 marzo 1996, n. 110, che istituisce presso la Banca d'Italia un conto denominato «Fondo per l'ammortamento dei titoli di Stato»;

Visto, in particolare, l'art. 4, in forza del quale i conferimenti al Fondo per l'ammortamento dei titoli di Stato sono impiegati nell'acquisto dei titoli di Stato o nel rimborso dei titoli che vengono a scadere dal 1° gennaio 1995;

Visto il decreto del Ministro del tesoro 24 febbraio 1994, e successive modificazioni, che disciplina i mercati dei titoli di Stato;

Visto il decreto del Ministro del tesoro 27 maggio 1996, che definisce le modalità di utilizzo del «Fondo per l'ammortamento dei titoli di Stato»;

Visto il proprio decreto n. 502985 del 17 giugno 1996, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 19 giugno 1996, con cui, in applicazione della predetta normativa, è stata disposta un'operazione di acquisto mediante asta competitiva dei seguenti prestiti:

a) certificati di credito del Tesoro 1° ottobre 1991-1° ottobre 1998, in circolazione per nominali lire 10.281.100.000.000;

b) certificati di credito del Tesoro 1° febbraio 1992-1° febbraio 1999, in circolazione per nominali lire 11.000.000.000.000;

c) certificati di credito del Tesoro 1° aprile 1992-1° aprile 1999, in circolazione per nominali lire 11.032.845.000.000;

d) certificati di credito del Tesoro 1° agosto 1992-1° agosto 1999, in circolazione per nominali lire 11.426.475.000.000;

Vista la nota n. 157189 del 25 giugno 1996 con cui la Banca d'Italia ha trasmesso il dettaglio della predetta operazione di acquisto;

Visto, in particolare, l'art. 6, comma 1, del menzionato decreto 27 maggio 1996, il quale prevede che con successivo decreto del Ministro del tesoro si provvede ad accertare la specie e gli importi dei titoli effettivamente ritirati dal mercato ed annullati, con riferimento anche alle relative cedole, nonché l'importo dei titoli in essere;

Decreta:

Art. 1.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 6, comma 1, del decreto 27 maggio 1996, citato nelle premesse, si accerta che in data 24 giugno 1996 l'importo dei prestiti oggetto dell'operazione di riacquisto a valere sulle disponibilità del Fondo per l'ammortamento dei titoli di Stato risulta come di seguito specificato:

a) certificati di credito del Tesoro 1° ottobre 1991-1° ottobre 1998: nominale acquistato L. 758.160.000.000, per un controvalore pari a L. 785.319.293.253, di cui L. 15.943.473.253 relative a ottantaquattro giorni di dietimi di interesse netti, e nominale residuo in circolazione L. 9.522.940.000.000;

b) certificati di credito del Tesoro 1° febbraio 1992-1° febbraio 1999: nominale acquistato L. 569.800.000.000, per un controvalore pari a L. 601.141.960.000, di cui L. 22.336.160.000 relative a centoquarantaquattro giorni di dietimi di interesse netti; e nominale residuo in circolazione L. 10.430.200.000.000;

c) certificati di credito del Tesoro 1° aprile 1992-1° aprile 1999: nominale acquistato L. 181.000.000.000, per un controvalore pari a L. 187.702.279.227, di cui

L. 3.806.279.227 relative a ottantaquattro giorni di dietimi di interesse netti, e nominale residuo L. 10.851.845.000.000;

d) certificati di credito del Tesoro 1° agosto 1992-1° agosto 1999: nominale acquistato L. 639.100.000.000, per un controvalore pari a L. 674.850.920.000, di cui L. 25.052.720.000 relative a centoquarantaquattro giorni di dietimi di interesse netti, e nominale residuo L. 10.787.375.000.000.

Art. 2.

La consistenza del debito è ridotta dell'ammontare corrispondente al valore nominale dei titoli di cui ai punti *a)*, *b)* *c)* e *d)* dell'art. 1 del presente decreto.

Ai capitoli di bilancio corrispondenti saranno apportate le conseguenti modifiche.

Art. 3.

Il costo totale dell'operazione, addebitato al «Fondo» il giorno 24 giugno 1996 fissato per il regolamento, ammonta a L. 2.249.336.661.480 ed è comprensivo dell'importo di L. 322.209.000, pari allo 0,015% del capitale nominale dei titoli riacquistati dal Tesoro, dovuto a titolo di provvigione per la Banca d'Italia, ai sensi dell'art. 8 del menzionato decreto ministeriale n. 502985 del 17 giugno 1996.

Il presente decreto verrà trasmesso per il visto all'Ufficio centrale di ragioneria per i servizi del debito pubblico e sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 17 luglio 1996

Il Ministro: CIAMPI

96A4725

MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DECRETO 11 luglio 1996.

Determinazione dello schema tipo di bilancio per le società, le aziende e gli enti che hanno per oggetto la produzione e/o la distribuzione di energia elettrica.

IL MINISTRO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

Vista la legge 4 marzo 1958, n. 191, secondo cui le società commerciali tenute alla pubblicazione del bilancio di esercizio, le aziende di cui al testo unico 15 ottobre 1925, n. 2578, gli altri enti pubblici che abbiano per oggetto la produzione o la distribuzione di energia elettrica debbono redigere il bilancio di esercizio in conformità ad apposito modello trasmettendone copia al Ministero dell'industria, del commercio e dell'artigianato entro trenta giorni dall'approvazione;

Vista la legge 8 giugno 1990, n. 142, recante il nuovo ordinamento delle autonomie locali, ed in particolare l'art. 22 della stessa che ha modificato le forme dell'esercizio dei servizi pubblici locali;

Vista la legge 9 gennaio 1991, n. 9, recante norme per l'attuazione del nuovo Piano energetico nazionale: aspetti istituzionali, centrali idroelettriche ed elettrodotti, idrocarburi e geotermia, autoproduzione e disposizioni fiscali;

Visto in particolare l'art. 21, comma 11, di detta legge n. 9/1991 secondo cui i soggetti tenuti agli adempimenti di cui alla legge n. 191/1958 devono redigere i propri bilanci conformemente ad un nuovo modello tipo approvato con decreto del Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato, sottoporli a società di revisione e trasmetterli alle regioni competenti per territorio entro trenta giorni dall'approvazione, ai fini dell'inoltro al Ministero dell'industria, del commercio e dell'artigianato entro i successivi novanta giorni da parte delle regioni che li corredano di una propria relazione;

Visto il proprio decreto 8 ottobre 1991, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale - 11 dicembre 1991, n. 290, con il quale è stato approvato il predetto modello tipo di bilancio;

Vista la propria circolare 26 ottobre 1992, n. 223/F, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale - 11 gennaio 1993, n. 7, con la quale sono state fornite indicazioni per ottemperare al decreto 8 ottobre 1991 citato;

Ritenuto che la pubblicazione ed entrata in vigore del decreto ministeriale 8 ottobre 1991 alla fine dell'esercizio 1991, facendo decorrere i nuovi obblighi dallo stesso esercizio 1991, abbia provocato notevoli difficoltà ai soggetti interessati nella riclassificazione della propria contabilità;

Ritenuto pertanto di dover sostituire detto decreto;

Visto il decreto legislativo 9 aprile 1991, n. 127, recante norme per l'attuazione delle direttive n. 78/660/CEE e n. 83/349/CEE in materia societaria, relative ai conti annuali e consolidati;

Visto il decreto del Ministero del tesoro 26 aprile 1995 con il quale sono stati adeguati alle direttive comunitarie gli schemi tipo di bilancio delle aziende di servizi dipendenti dagli enti territoriali;

Ritenuta la necessità di stabilire un nuovo modello tipo di bilancio a cui devono conformarsi i bilanci delle società, delle aziende e degli enti che abbiano per oggetto la produzione o la distribuzione di energia elettrica;

Considerato pertanto inderogabile adeguare anche i bilanci delle aziende elettriche;

Visto l'art. 21, comma 11, della citata legge n. 9/1991 che collega all'entrata in vigore del decreto ministeriale di approvazione del bilancio tipo la decorrenza dell'obbligo di redazione e presentazione del bilancio secondo le nuove modalità ed il venir meno dell'obbligo di effettuare i medesimi adempimenti secondo le modalità vigenti per i precedenti esercizi da parte dei soggetti che non vi abbiano ancora provveduto;

Decreta:

Art. 1.

1. Il decreto del Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato8 ottobre 1991 citato in premessa è a tutti gli effetti sostituito dal presente decreto.

2. Con decorrenza dall'esercizio 1996, quale modello di bilancio tipo cui debbono conformarsi i bilanci delle società, delle aziende e degli enti soggetti agli obblighi di cui al combinato disposto della legge n. 191/1958 e dell'art. 21, comma 11, della legge n. 9/1991, è adottato lo schema di stato patrimoniale, di conto economico e di nota integrativa di cui ai vigenti articoli 2424, 2425 e 2427 del codice civile, con le integrazioni descritte in allegato al presente decreto.

3. Decorre in particolare dall'entrata in vigore del presente decreto il termine di cui all'art. 21, comma 11, della legge n. 9/1991.

4. È in facoltà delle imprese destinatarie adottare il modello di bilancio approvato con il presente decreto anche per l'esercizio in corso.

Art. 2.

1. Ai sensi del combinato disposto dell'art. 21 della legge n. 9/1991 e dell'art. 1, comma 2, della legge n. 191/1958, il modello tipo di cui all'art. 1 del presente decreto, potrà assumere veste di un allegato al bilancio redatto secondo un diverso schema, per tutti i soggetti che esercitino altre attività produttive da cui abbiano conseguito nell'esercizio ricavi complessivamente superiori al doppio di quelli conseguiti dalla vendita di energia elettrica.

2. La deroga di cui al comma 1 si applica altresì ai soggetti tenuti ad osservare anche altri diversi obblighi normativi di redazione del bilancio incompatibili con il modello tipo di cui all'art. 1.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 11 luglio 1996

Il Ministro: BERSANI

ALLEGATO

Le società, le aziende e gli enti che hanno per oggetto la produzione e/o la distribuzione di energia elettrica conformano i propri bilanci allo schema di stato patrimoniale, di conto economico e di nota integrativa di cui agli articoli 2424, 2425 e 2427 del codice civile, con le integrazioni descritte nel presente allegato.

Le seguenti voci dello stato patrimoniale e del conto economico devono essere suddivise (senza eliminazione dell'importo complessivo e della voce corrispondente) indicando distintamente prima gli importi riferibili all'attività di produzione, distribuzione e trasporto di energia elettrica e servizi strettamente connessi e poi gli importi riferibili alle altre eventuali attività. La prima delle due voci risultanti da tale suddivisione deve essere ulteriormente ripartita secondo le indicazioni riportate accanto a ciascuna di esse:

Nell'attivo dello stato patrimoniale:

Voce B II 1) terreni e fabbricati;
di cui: fabbricati non industriali;

Voce B II 2) impianti e macchinario;
di cui:
opere devolvibili;
impianti di produzione;
linee di trasporto;
stazioni di trasformazione;
reti di distribuzione;
altro;

Voce C) I 1) materie prime, sussidiarie e di consumo;
di cui:
materiali;
combustibili;
altre;

Voci C II 1), 2), 3), 4) crediti verso clienti, verso imprese controllate, verso imprese collegate, verso controllanti;
di cui:
crediti verso utenti-enti pubblici;
crediti verso altri utenti;
crediti per fatture da emettere;

Voce C II 5) crediti verso altri;
di cui:
crediti verso Cassa conguaglio settore elettrico;
crediti verso personale;
anticipi da fornitori;
altri;

Nel passivo dello stato patrimoniale:

Voce A I capitale;
di cui:
fondo di dotazione;
altro;

Voce A VII Altre riserve, distintamente indicate;
di cui: fondo contributi in conto capitale;

Voce B 3) altri fondi per rischi ed oneri;
di cui:
fondo ripristino opere devolvibili;
altri;

Voce D 5) acconti;
di cui:
anticipi da utenti;
altro;

Voce D 13) altri debiti;
di cui:
debiti verso Cassa conguaglio settore elettrico;
debiti verso personale;
altri;

Nel conto economico:

Voce A 1) ricavi delle vendite e delle prestazioni;
di cui:
energia elettrica fatturata ad altre imprese elettriche;
energia elettrica fatturata per illuminazione pubblica;
energia elettrica fatturata per usi domestici;
energia elettrica fatturata per altri usi fino a 30 kw;
energia elettrica fatturata per altri usi da 30 kw a 500 kw;
energia elettrica fatturata per altri usi oltre 500 kw;
energia elettrica da fatturare;
calore;
contributo allacciamenti;
pedaggi;
prestazioni a terzi;
altro;

Voce A 5) altri ricavi e proventi, con separata indicazione dei contributi in conto esercizio;
di cui:
contributi in conto esercizio da Cassa conguaglio settore elettrico;
altri contributi in conto esercizio;

Voce B 6) costi per materie prime, sussidiarie, di consumo e di merci;
di cui acquisti di:
energia elettrica;
olio combustibile per produzione di energia elettrica;
gas metano per produzione di energia elettrica;
altri combustibili per produzione di energia elettrica;
altri combustibili;
altre materie prime e merci;

Voce B 7) costi per servizi;
di cui:
spese per vettoriamento energia elettrica da altre imprese;
altri costi;

Voce B 10) b) ammortamento delle immobilizzazioni materiali;
di cui:
ammortamento immobili non industriali;
ammortamento opere devolvibili;
ammortamento fabbricati industriali;
ammortamento impianti di produzione;
ammortamento altri impianti elettrici;
ammortamento mobili ed attrezzature;
ammortamenti anticipati;

Voce B 11) variazioni delle rimanenze di materie prime, sussidiarie di consumo e merci;
di cui:
materiali;
combustibili;
altro;

Voce B 14) oneri diversi di gestione;
di cui:
spese per lavori, manutenzioni e riparazioni;
contributi comuni montani, canoni, derivazioni, tasse e licenze;
quote di prezzo Cassa conguaglio settore elettrico;
altri;

Voce C 16) a) altri proventi finanziari da crediti iscritti nelle immobilizzazioni;
di cui:
interessi su fondo di dotazione;
altri;

Voce C 16) d) altri proventi finanziari diversi;
di cui:
interessi verso clienti;
altri.

Nella nota integrativa dovranno essere indicati i criteri utilizzati per la determinazione degli importi afferenti l'attività di produzione, distribuzione e trasporto dell'energia elettrica, nel caso di poste di bilancio di non univoca attribuzione.

96A4720

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 4 luglio 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/005/001 CELLCEPT - 250 mg - capsule - 100 capsule - via orale;

EU/1/96/005/002 CELLCEPT - 500 mg - compresse - 50 compresse - via orale.

Titolare A.I.C.: Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, Regno Unito.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI - RAPPORTI INTERNAZIONALI - DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. 355 del 14 febbraio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 15 febbraio 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile, rilasciata secondo la procedura Europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità» a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421, con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Viste le deliberazioni della Commissione unica del farmaco espresse nelle sedute del 6 maggio 1996, 10 giugno 1996 e 1° luglio 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile, nelle diverse confezioni, viene attribuito il numero di identificazione nazionale:

CELLCEPT - 250 mg - capsule - 100 capsule - via orale - 029796012/E (in base 10) 0WF9PD (in base 32);

CELLCEPT - 500 mg - compresse - 50 compresse - via orale - 029796024/E (in base 10) 0WF9PS (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile, ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H, con prescrizione presso i centri ospedalieri specializzati e con utilizzazione anche a domicilio.

Art. 3.

I prezzi della specialità medicinale CELLCEPT - Micofenolato mofetile, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, per la cessione ai centri ospedalieri sono i seguenti:

CELLCEPT - 250 mg - capsule - 100 capsule - via orale - prezzo L. 250.000;

CELLCEPT - 500 mg - compresse - 50 compresse - via orale - prezzo L. 250.000,

ai sensi dell'art. 1 della legge 20 novembre 1995, n. 490, in attesa della determinazione dei prezzi sulla base delle deliberazioni del CIPE 25 febbraio 1994, 16 marzo 1994, 13 aprile 1994 e 22 novembre 1994, sui criteri per la fissazione del prezzo medio europeo di acquisto delle specialità medicinali.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 4 luglio 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

CellCept® 250 mg, capsule
micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

3. FORMA FARMACEUTICA

CellCept capsule: oblunghe, di colore blu e marrone con stampato in nero sulla parte superiore "CellCept 250" ed il logo della Casa farmaceutica sulla parte inferiore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CellCept è indicato per la profilassi del rigetto acuto di trapianto in pazienti con trapianto allogenico di rene, in associazione con la ciclosporina e i corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale di CellCept deve essere somministrata per via orale entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Sebbene dosi giornaliere di 2 e di 3 g siano state sperimentate in studi clinici, per la dose di 3 g non è stata definita una miglior efficacia. I pazienti che sono stati trattati con 2 g al giorno di CellCept hanno avuto un profilo di tollerabilità complessivamente migliore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto 3 g al giorno.

Somministrazione nei bambini: l'efficacia e la sicurezza nell'età pediatrica non sono state stabilite. Per i bambini con trapianto renale si hanno pochissimi dati di farmacocinetica.

Somministrazione negli anziani: per i pazienti anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno. I pazienti appartenenti a questo gruppo di età possono generalmente avere un rischio maggiore di effetti collaterali rispetto ai pazienti più giovani; questo è altrettanto vero anche per i pazienti che ricevono CellCept come parte di un trattamento immunosoppressivo di associazione (vedere 4.8 Effetti indesiderati).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità renale: nei pazienti con grave alterazione cronica della funzionalità renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m^2), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g, somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere continuo ed accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento dell'organo dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia. (Vedi 5.2 Farmacocinetica).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità epatica: non sono necessari variazioni nel dosaggio per i pazienti con grave malattia del parenchima epatico.

Altre considerazioni per l'uso:

-Se insorge una neutropenia (conta assoluta di neutrofili $< 1,3 \times 10^3$ /µL) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in considerazione l'interruzione della somministrazione di CellCept;

-I cibi non hanno influenza sull'AUC (l'area sottesa alla curva) dell'MPA (acido micofenolico), ma è stata dimostrata la diminuzione della Cmax del 40%. Si raccomanda la somministrazione di CellCept a stomaco vuoto;

-Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio o interruzione del trattamento in caso di episodio di rigetto del trapianto;

-Il trattamento deve essere iniziato da specialisti opportunamente qualificati nel trapianto renale e la continuazione del trattamento deve rimanere sotto la guida di specialisti similmente qualificati.

4.3 Controindicazioni

Sono state osservate reazioni allergiche. Perciò CellCept è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico. Per le informazioni riguardanti l'uso in gravidanza e durante l'allattamento vedere il punto 4.6 "Gravidanza ed allattamento".

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'impiego

Nel caso della terapia immunosoppressiva in cui si associa CellCept ad altri farmaci, come in altre terapie immunosoppressive di associazione, i pazienti sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle. Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Un'inibizione eccessiva del sistema immunitario può anche aumentare il rischio di infezioni.

Negli studi clinici, CellCept è stato somministrato in associazione con le seguenti sostanze: globulina antitimocitaria, OKT3, ciclosporina e corticosteroidi.

Negli studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, si è sviluppata una patologia linfoproliferativa o un linfoma in pazienti trattati con CellCept in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati nell'1 % dei pazienti trattati con 3 g al giorno e nello 0,6% dei pazienti trattati con 2 g al giorno.

Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto le infezioni ad esito letale sono insorte con la stessa frequenza (<2%) sia nei pazienti trattati con CellCept sia con il farmaco di controllo in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati.

Nel 2% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g per prevenire il rigetto è insorta una neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili <500/µL). Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave. La neutropenia deve essere quindi controllata nei pazienti in terapia con CellCept. La neutropenia può dipendere da CellCept stesso, dalla terapia concomitante, da infezioni virali oppure da una combinazione di questi fattori.

Monitoraggio di laboratorio: nei pazienti in terapia con CellCept il conteggio delle cellule ematiche deve avvenire settimanalmente nel primo mese di terapia, due volte al mese per il secondo e terzo mese di terapia e quindi mensilmente durante il primo anno. Se insorge una neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1,3 x 10^3/µL) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in coinsiderazione l'interruzione della somministrazione di CellCept.

Nel 3% circa dei pazienti in terapia con CellCept alla dose di 3 g al giorno e nell'1,4% di quelli trattati con 2 g giornalieri di CellCept sono state osservate emorragie gastrointestinali. Si sono osservate perforazioni nel tratto gastrointestinale (colon, colecisti). Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, sono state riportate perforazioni del colon nell'1% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g, nello 0,4% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 2 g, nello 0,3% dei pazienti trattati con azatioprina e in nessun paziente trattato con placebo. Poiché CellCept è stato associato ad un'aumentata incidenza di effetti collaterali a livello del sistema digestivo, tra cui rari casi di ulcerazioni del tratto gastrointestinale ed emorragie, CellCept deve essere somministrato con prudenza in quei pazienti che già presentano gravi affezioni del tratto digerente.

Nei soggetti con grave disfunzione renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73m^2), a cui sono state somministrate dosi singole di CellCept, l'area sottesa alla curva (AUC) della concentrazione plasmatica di acido micofenolico (MPA) e di glucuronide dell'acido micofenolico (MPAG) era superiore rispetto a quella riportata nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale meno grave o nei soggetti normali. Per questi pazienti si deve evitare una posologia superiore ad 1 g due volte al giorno; è inoltre opportuno un attento monitoraggio di questi pazienti. (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Farmacocinetica).

In pazienti in cui l'organo trapiantato ritardava a funzionare, il valore medio dell'AUC_{0-12} per l'MPA era paragonabile a quella dei pazienti in cui non vi era stato ritardo funzionale; invece per l'MPAG l'AUC_{0-12} superava di 2-3 volte quella osservata nei pazienti in cui non v'era stato ritardo. Per questi pazienti non è necessario un adattamento della dose; si raccomanda comunque uno stretto controllo. (Vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Farmacocinetica).

Si raccomanda di non somministrare CellCept insieme all'azatioprina, in quanto non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di CellCept con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Aciclovir: paragonata alla somministrazione singola, l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambe le sostanze, cioè di MPAG e di aciclovir. Poiché sia le concentrazioni di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di disfunzione renale, è possibile che i due farmaci competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando così la concentrazione plasmatica dei due farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto in presenza di tale tipo di antiacidi.

Colestiramina: in seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha provocato alcuna interazione sulla farmacocinetica della ciclosporina A..

Ganciclovir: nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata tra micofenolato mofetile e ganciclovir e.v.

Contraccettivi orali: non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra micofenolato mofetile e 1 mg di noretisterone/35 µg di etinilestradiolo. Questo studio con una dose unica mostra l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, ma non può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia.

Trimetoprim/sulfametossazolo: non e stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC dell'MPAG. Anche altri farmaci, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali. Studi relativi a dosi singole di CellCept con ganciclovir e trimetoprim/sulfametossazolo non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche tra questi agenti e CellCept. Tutti questi composti agiscono inibendo la sintesi di nucleosidi e pertanto non può essere esclusa un'interazione clinica tra di loro.

4.6 Gravidanza e allattamento

La somministrazione di CellCept a ratti e conigli gravidi, durante l'organogenesi, ha portato a effetti collaterali sullo sviluppo fetale (tra cui malformazioni). (Vedi sezione 5.3 Studi preclinici sulla sicurezza del farmaco). Poichè mancano studi adeguati e ben controllati su donne incinte, si raccomanda di prescrivere CellCept in gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto.

Prima di iniziare una terapia con CellCept accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

La terapia con CellCept richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia. Anche se i risultati di uno studio di interazione tra farmaci, somministrati in dose unica, mostrano l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, non si può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia (vedi sezione 4.5 Interazioni tra farmaci).

Studi sul ratto indicano che il micofenolato mofetile passa nel latte materno. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché anche nell'essere umano molti farmaci passano nel latte materno e poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, si deve o interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con CellCept, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non sono stati svolti studi a riguardo. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate indicano improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Spesso e molto difficile stabilire il profilo di reazioni avverse associate a farmaci immunosoppressivi, a causa della patologia stessa e della concomitante somministrazione di vari altri farmaci. Gli effetti collaterali principali associati a CellCept comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione.

In studi clinici controllati di fase tre sono state segnalate le seguenti reazioni avverse nel 10% o piu dei pazienti trattati con CellCept:

ORGANISMO IN GENERALE: sepsi, infezione, dolori addominali, febbre, dolori al torace, dolore generalizzato, mal di testa, mal di schiena, astenia; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia ipocromica, leucocitosi; TRATTO UROGENITALE: infezione delle vie urinarie, disturbi a livello del tratto urinario, necrosi dei tubuli renali, ematuria; SISTEMA CARDIOVASCOLARE: ipertensione; METABOLISMO E NUTRIZIONE: iperpotassiemia, iperglicemia, ipofosfatemia, ipopotassiemia, ipercolesterolemia, edemi periferici, edemi; TRATTO DIGESTIVO: diarrea, vomito, costipazione, nausea, nausea accompagnata da vomito, dispepsia, moniliasi orale; SISTEMA RESPIRATORIO: polmonite, infezione, dispnea, bronchite, faringite, tosse; CUTE ED ANNESSI: herpes simplex, acne; SISTEMA NERVOSO: vertigini, insonnia, tremore.

Tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto hanno indicato in generale un profilo di sicurezza migliore per i pazienti trattati con la dose di CellCept pari a 2 g al giorno rispetto a quelli trattati con 3 g al giorno di CellCept. La sepsi, generalmente dovuta a viremia da CMV, è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati con CellCept che nel gruppo di controllo ed è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose di 2 g al giorno. Per quanto riguarda il tratto digestivo, la diarrea risultava aumentata nel trattamento con CellCept rispetto al trattamento con azatioprina o con placebo. Nella terapia con CellCept è stato notato un leggero aumento del vomito. Questi effetti a livello del tratto digestivo sono risultati più frequenti nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose giornaliera di 2 g. Le infezioni delle vie urinarie erano comuni a tutti i gruppi trattati, anche se in lieve aumento nel gruppo trattato con CellCept rispetto all'azatioprina ed al placebo. La leucopenia era più comune nei pazienti trattati con CellCept rispetto ai controlli, ed era più frequente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept.

In tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, la malattia tissutale invasiva da citomegalovirus (CMV) è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept che non in quelli trattati con 2 g al giorno o con un farmaco di confronto. Similmente anche l'incidenza di candidosi a livello ematico e tissutale e di aspergillosi invasiva e stata leggermente più elevata nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept rispetto ai pazienti trattati con 2 g al giorno o con una terapia di confronto. Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, si sono riscontrate percentuali simili (meno del 2%) di infezioni ad esito letale nei pazienti trattati con CellCept o con un farmaco di controllo, in associazione ad altri agenti immunosoppressivi.

L'incidenza di affezioni maligne, osservata nei 1483 pazienti arruolati nei tre studi controllati sulla prevenzione del rigetto con monitoraggio per 1 anno o più, è stata simile a quella descritta in letteratura per i riceventi di trapianti di rene. È stato osservato un aumento dell'incidenza di affezioni linfoproliferative nei gruppi trattati con CellCept (lo 0,6% nel gruppo trattato con 2 g al giorno e l'1% nel gruppo trattato con 3 g al giorno) rispetto al placebo (0%) ed ai gruppi trattati con azatioprina (0,3%).

Neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili < 500/µL) è insorta in non più del 2% dei pazienti a cui è stato somministrato CellCept alla dose di 3 g al giorno per prevenire il rigetto. Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept al giorno e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave.

Tra i 1483 pazienti inclusi nei tre studi clinici controllati per la prevenzione del rigetto era presente un numero relativamente ridotto (7%) di pazienti anziani. I pazienti anziani, particolarmente quelli trattati con CellCept come parte di una terapia immunosoppressiva di combinazione, possono essere a maggior rischio di sviluppare alcune infezioni (compresa la malattia invasiva tissutale da CMV) e possibili emorragie gastrointestinali ed edemi polmonari, rispetto a quanto osservato in pazienti più giovani. Altri effetti collaterali riscontrati con una frequenza apparentemente più elevata nei pazienti anziani comprendevano leucopenia, aumento della creatinina sierica e dispnea; tuttavia questi effetti collaterali, osservati nei pazienti trattati con CellCept, non risultavano più frequenti rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con azatioprina. In questa fascia di età non si è verificato un incremento di neoplasie o di mortalità.

Le seguenti reazioni avverse non sopramenzionate sono state riportate con una incidenza ≥3% e <10% nei pazienti in terapia con CellCept: ORGANISMO IN GENERALE: cisti (comprese linfocele ed idrocele), emorragia, ernia, malessere, gonfiore addominale, febbre con brividi, sintomi influenzali, dolore pelvico, edema facciale; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: policitemia, ecchimosi; TRATTO UROGENITALE: albuminuria, idronefrosi, pielonefrite, disuria, dolore, impotenza, minzione frequente; CARDIOVASCOLARE: trombosi, angina pectoris, fibrillazione atriale, ipotensione, disturbi vascolari periferici, disturbi cardiovascolari, ipotensione ortostatica, tachicardia, palpitazione, vasodilatazione; METABOLISMO E NUTRIZIONE: aumento della creatinina sierica, aumento delle gammaglutamiltranspeptidasi, iperlipemia, disidratazione, ipoglicemia, aumento delle SGPT e delle SGOT, ipervolemia, acidosi, ipocalcemia, aumento della lattato deidrogenasi, ipercalcemia, aumento della fosfatasi alcalina, ipoproteinemia, iperuricemia, aumento del peso corporeo; TRATTO DIGESTIVO: emorragia gastrointestinale, addome acuto, gastrite, gastroenterite, esofagite, epatite, infezioni, funzionalità epatica alterata, moniliasi gastrointestinale, disturbi all'intestino retto, anoressia, flatulenza, iperplasia gengivale, gengivite, ulcerazioni del cavo orale; SISTEMA RESPIRATORIO: edema polmonare, sinusite, disturbi polmonari, asma, versamento pleurico, rinite; CUTE ED ANNESSI: carcinoma cutaneo, ulcerazioni cutanee, herpes zoster, neoplasie benigne della cute, disturbi cutanei, ipertrofia cutanea, sudorazione, alopecia, rash cutaneo, irsutismo, dermatite da funghi, prurito; SISTEMA NERVOSO: depressione, sonnolenza, parestesia, ipertonia, ansia; SISTEMA ENDOCRINO: diabete mellito, disfunzioni delle paratiroidi; APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO: artralgia, mialgia, disturbi articolari, crampi alle gambe, miastenia; ORGANI SENSORIALI: cataratta (non specifica), congiuntivite, ambliopia.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non è stata riportata alcuna esperienza di sovradosaggio da micofenolato mofetile.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG più elevate (maggiori di 100 μ g/ml) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Composti che legano gli acidi biliari, quali la colestiramina, riducono l'AUC dell'MPA agendo sulla circolazione enteroepatica del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi de novo del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'MPA nelle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica. In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene in gran parte rapidamente assorbito e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile non può essere dosato nel plasma.

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo.

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno.) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico.

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

In base all'area sottesa alla curva (AUC) della concentrazione dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, era del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa.

L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno, a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la Cmax dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo.

Immediatamente dopo il trapianto (<40 giorni) l'AUC e la Cmax media dell'MPA erano inferiori di circa il 50% rispetto ai valori osservati in volontari sani o in pazienti con trapianto renale stabilizzato.

In uno studio con dose unica (6 soggetti per gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave disfunzione renale cronica (filtrazione glomerulare <25 mL/min/1,73m^2) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con disfunzione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave disfunzione renale rispetto ai soggetti con disfunzione renale meno grave o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione in dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con disfunzione renale grave.

Nei pazienti in cui l'órgano trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12}) era superiore di 2 -3 volte.

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Il comportamento farmacocinetico di CellCept nell'anziano non è stato ufficialmente valutato.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza del farmaco

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno e non ha mostrato avere attività mutagena. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o Cmax) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose giornaliera raccomandata di 2 grammi.

In dosi orali fino a 20 mg/kg/giorno il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg/kg/giorno, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione ed in quelle della generazione successiva.

Negli sudi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/giorno (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/giorno (compreso anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno.

Fare riferimento alla sezione 4.6 per Gravidanza e allattamento.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti collaterali degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedi 4.8 Effetti indesiderati).

6. CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Gli eccipienti di CellCept 250 sono amido di mais in forma pregelatinizzata, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, polivinilpirrolidone (K-90) e magnesio stearato. L'opercolo della capsula contiene gelatina, indigocarmina (FP, E132), ossido di ferro giallo (FP, E172), ossido di ferro rosso (FP, E172), biossido di titanio (EP, E171), laurilsolfato di sodio, ossido di ferro nero (FP, E172), idrossido di potassio, gomma shellac e anche silice (EP).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Validità della Confezione

La validità di CellCept 250 è di due anni; le capsule devono essere mantenute nella confezione blister opaca di cloruro di polivinile.

6.4 Particolari Precauzioni per la Conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Contenitore

CellCept 250 mg capsule: 1 scatola contiene 100 capsule (in blister da 10 capsule).

Tre scatole da 100 capsule possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 300 capsule.

6.6 Istruzioni per l'uso

Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio non aprire ne masticare le capsule di CellCept. Evitare l'inalazione o il contatto diretto con la pelle o con le mucose della polvere contenuta nelle capsule di CellCept. Se è avvenuto un contatto, lavare bene la superficie con acqua e sapone; sciacquare gli occhi con acqua corrente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K..

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

CellCept® 500 mg, compresse
micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

3. FORMA FARMACEUTICA

CellCept compresse: color lavanda, con stampato in nero su un lato "CellCept 500" e sull'altro lato il logo della Casa farmaceutica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CellCept è indicato per la profilassi del rigetto acuto di trapianto in pazienti con trapianto allogenico di rene, in associazione con la ciclosporina e i corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale di CellCept deve essere somministrata per via orale entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Sebbene dosi giornaliere di 2 e di 3 g siano state sperimentate in studi clinici, per la dose di 3 g non è stata definita una miglior efficacia. I pazienti che sono stati trattati con 2 g al giorno di CellCept hanno avuto un profilo di tollerabilità complessivamente migliore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto 3 g al giorno.

Somministrazione nei bambini: l'efficacia e la sicurezza nell'età pediatrica non sono state stabilite. Per i bambini con trapianto renale si hanno pochissimi dati di farmacocinetica.

Somministrazione negli anziani: per i pazienti anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno. I pazienti appartenenti a questo gruppo di età possono generalmente avere un rischio maggiore di effetti collaterali rispetto ai pazienti più giovani; questo è altrettanto vero anche per i pazienti che ricevono CellCept come parte di un trattamento immunosoppressivo di associazione (vedere 4.8 Effetti indesiderati).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità renale: nei pazienti con grave alterazione cronica della funzionalità renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m^2), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g, somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere continuo ed accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento dell'organo dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia. (Vedi 5.2 Farmacocinetica).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità epatica: non sono necessari variazioni nel dosaggio per i pazienti con grave malattia del parenchima epatico.

Altre considerazioni per l'uso:

-Se insorge una neutropenia (conta assoluta di neutrofili < $1,3 \times 10^3$ /μL) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in considerazione l'interruzione della somministrazione di CellCept;

-I cibi non hanno influenza sull'area sottesa alla curva (AUC) dell'acido micofenolico (MPA), ma è stata dimostrata la diminuzione della Cmax del 40%. Si raccomanda la somministrazione di CellCept a stomaco vuoto;

-Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio o interruzione del trattamento in caso di episodio di rigetto del trapianto;

-Il trattamento deve essere iniziato da specialisti opportunamente qualificati nel trapianto renale e la continuazione del trattamento deve rimanere sotto la guida di specialisti similmente qualificati.

4.3 Controindicazioni

Sono state osservate reazioni allergiche. Perciò CellCept è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico. Per le informazioni riguardanti l'uso in gravidanza e durante l'allattamento vedere il punto 4.6 "Gravidanza ed allattamento".

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'impiego

Nel caso della terapia immunosoppressiva in cui si associa CellCept ad altri farmaci, come in altre terapie immunosoppressive di associazione, i pazienti sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle. Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Un'inibizione eccessiva del sistema immunitario può anche aumentare il rischio di infezioni.

Negli studi clinici, CellCept è stato somministrato in associazione con le seguenti sostanze: globulina antitimocitaria, OKT3, ciclosporina e corticosteroidi.

Negli studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, si è sviluppata una patologia linfoproliferativa o un linfoma in pazienti trattati con CellCept in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati nell'1 % dei pazienti trattati con 3 g al giorno e nello 0,6% dei pazienti trattati con 2 g al giorno.

Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto le infezioni ad esito letale sono insorte con la stessa frequenza (<2%) sia nei pazienti trattati con CellCept sia con il farmaco di controllo in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati.

Nel 2% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g per prevenire il rigetto è insorta una neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili <500/µL). Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave. La neutropenia deve essere quindi controllata nei pazienti in terapia con CellCept. La neutropenia può dipendere da CellCept stesso, dalla terapia concomitante, da infezioni virali oppure da una combinazione di questi fattori.

Monitoraggio di laboratorio: nei pazienti in terapia con CellCept il conteggio delle cellule ematiche deve avvenire settimanalmente nel primo mese di terapia, due volte al mese per il secondo e terzo mese di terapia e quindi mensilmente durante il primo anno. Se insorge una neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu L$) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in coinsiderazione l'interruzione della somministrazione di CellCept.

Nel 3% circa dei pazienti in terapia con CellCept alla dose di 3 g al giorno e nell'1,4% di quelli trattati con 2 g giornalieri di CellCept sono state osservate emorragie gastrointestinali. Si sono osservate perforazioni nel tratto gastrointestinale (colon, colecisti). Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, sono state riportate perforazioni del colon nell'1% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g, nello 0,4% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 2 g, nello 0,3% dei pazienti trattati con azatioprina e in nessun paziente trattato con placebo. Poiché CellCept è stato associato ad un'aumentata incidenza di effetti collaterali a livello del sistema digestivo, tra cui rari casi di ulcerazioni del tratto gastrointestinale ed emorragie, CellCept deve essere somministrato con prudenza in quei pazienti che già presentano gravi affezioni del tratto digerente.

Nei soggetti con grave disfunzione renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73m^2), a cui sono state somministrate dosi singole di CellCept, l'AUC della concentrazione plasmatica di MPA e di glucuronide dell'acido micofenolico (MPAG) era superiore rispetto a quella riportata nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale meno grave o nei soggetti normali. Per questi pazienti si deve evitare una posologia superiore ad 1 g due volte al giorno; è inoltre opportuno un attento monitoraggio di questi pazienti. (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Farmacocinetica).

In pazienti in cui l'organo trapiantato ritardava a funzionare, il valore medio dell'AUC_{0-12} per l'MPA era paragonabile a quella dei pazienti in cui non vi era stato ritardo funzionale; invece per l'MPAG l'AUC_{0-12} superava di 2-3 volte quella osservata nei pazienti in cui non v'era stato ritardo. Per questi pazienti non è necessario un adattamento della dose; si raccomanda comunque uno stretto controllo. (Vedi 4.2 Posologia é modo di somministrazione e 5.2 Farmacocinetica).

Si raccomanda di non somministrare CellCept insieme all'azatioprina, in quanto non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di CellCept con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Aciclovir: paragonata alla somministrazione singola, l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambe le sostanze, cioè di MPAG e di aciclovir. Poiché sia le concentrazioni di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di disfunzione renale, è possibile che i due farmaci competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando così la concentrazione plasmatica dei due farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto in presenza di tale tipo di antiacidi.

Colestiramina: in seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha provocato alcuna interazione sulla farmacocinetica della ciclosporina A..

Ganciclovir: nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata tra micofenolato mofetile e ganciclovir e.v.

Contraccettivi orali: non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra micofenolato mofetile e 1 mg di noretisterone/35 µg di etinilestradiolo. Questo studio con una dose unica mostra l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, ma non può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia.

Trimetoprim/sulfametossazolo: non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC dell'MPAG. Anche altri farmaci, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali. Studi relativi a dosi singole di CellCept con ganciclovir e trimetoprim/sulfametossazolo non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche tra questi agenti e CellCept. Tutti questi composti agiscono inibendo la sintesi di nucleosidi e pertanto non può essere esclusa un'interazione clinica tra di loro.

4.6 Gravidanza e allattamento

La somministrazione di CellCept a ratti e conigli gravidi, durante l'organogenesi, ha portato a effetti collaterali sullo sviluppo fetale (tra cui malformazioni). (Vedi sezione 5.3 Studi preclinici sulla sicurezza del farmaco). Poichè mancano studi adeguati e ben controllati su donne incinte, si raccomanda di prescrivere CellCept in gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto.

Prima di iniziare una terapia con CellCept accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

La terapia con CellCept richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia. Anche se i risultati di uno studio di interazione tra farmaci, somministrati in dose unica, mostrano l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, non si può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia (vedi sezione 4.5 Interazioni tra farmaci).

Studi sul ratto indicano che il micofenolato mofetile passa nel latte materno. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché anche nell'essere umano molti farmaci passano nel latte materno e poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, si deve o interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con CellCept, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non sono stati svolti studi a riguardo. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate indicano improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Spesso è molto difficile stabilire il profilo di reazioni avverse associate a farmaci immunosoppressivi, a causa della patologia stessa e della concomitante somministrazione di vari altri farmaci. Gli effetti collaterali principali associati a CellCept comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione.

In studi clinici controllati di fase tre sono state segnalate le seguenti reazioni avverse nel 10% o piu dei pazienti trattati con CellCept:

ORGANISMO IN GENERALE: sepsi, infezione, dolori addominali, febbre, dolori al torace, dolore generalizzato, mal di testa, mal di schiena, astenia; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia ipocromica, leucocitosi; TRATTO UROGENITALE: infezione delle vie urinarie, disturbi a livello del tratto urinario, necrosi dei tubuli renali, ematuria; SISTEMA CARDIOVASCOLARE: ipertensione; METABOLISMO E NUTRIZIONE: iperpotassiemia, iperglicemia, ipofosfatemia, ipopotassiemia, ipercolesterolemia, edemi periferici, edemi; TRATTO DIGESTIVO: diarrea, vomito, costipazione, nausea, nausea accompagnata da vomito, dispepsia, moniliasi orale; SISTEMA RESPIRATORIO: polmonite, infezione, dispnea, bronchite, faringite, tosse; CUTE ED ANNESSI: herpes simplex, acne; SISTEMA NERVOSO: vertigini, insonnia, tremore.

Tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto hanno indicato in generale un profilo di sicurezza migliore per i pazienti trattati con la dose di CellCept pari a 2 g al giorno rispetto a quelli trattati con 3 g al giorno di CellCept. La sepsi, generalmente dovuta a viremia da CMV, è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati con CellCept che nel gruppo di controllo ed è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose di 2 g al giorno. Per quanto riguarda il tratto digestivo, la diarrea risultava aumentata nel trattamento con CellCept rispetto al trattamento con azatioprina o con placebo. Nella terapia con CellCept è stato notato un leggero aumento del vomito. Questi effetti a livello del tratto digestivo sono risultati più frequenti nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose giornaliera di 2 g. Le infezioni delle vie urinarie erano comuni a tutti i gruppi trattati, anche se in lieve aumento nel gruppo trattato con CellCept rispetto all'azatioprina ed al placebo. La leucopenia era più comune nei pazienti trattati con CellCept rispetto ai controlli, ed era più frequente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept.

In tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, la malattia tissutale invasiva da citomegalovirus (CMV) è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept che non in quelli trattati con 2 g al giorno o con un farmaco di confronto. Similmente anche l'incidenza di candidosi a livello ematico e tissutale e di aspergillosi invasiva è stata leggermente più elevata nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept rispetto ai pazienti trattati con 2 g al giorno o con una terapia di confronto. Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, si sono riscontrate percentuali simili (meno del 2%) di infezioni ad esito letale nei pazienti trattati con CellCept o con un farmaco di controllo, in associazione ad altri agenti immunosoppressivi.

L'incidenza di affezioni maligne, osservata nei 1483 pazienti arruolati nei tre studi controllati sulla prevenzione del rigetto con monitoraggio per 1 anno o più, è stata simile a quella descritta in letteratura per i riceventi di trapianti di rene. È stato osservato un aumento dell'incidenza di affezioni linfoproliferative nei gruppi trattati con CellCept (lo 0,6% nel gruppo trattato con 2 g al giorno e l'1% nel gruppo trattato con 3 g al giorno) rispetto al placebo (0%) ed ai gruppi trattati con azatioprina (0,3%).

Neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili < 500/µL) è insorta in non più del 2% dei pazienti a cui è stato somministrato CellCept alla dose di 3 g al giorno per prevenire il rigetto. Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept al giorno e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave.

Tra i 1483 pazienti inclusi nei tre studi clinici controllati per la prevenzione del rigetto era presente un numero relativamente ridotto (7%) di pazienti anziani. I pazienti anziani, particolarmente quelli trattati con CellCept come parte di una terapia immunosoppressiva di combinazione, possono essere a maggior rischio di sviluppare alcune infezioni (compresa la malattia invasiva tissutale da CMV) e possibili emorragie gastrointestinali ed edemi polmonari, rispetto a quanto osservato in pazienti più giovani. Altri effetti collaterali riscontrati con una frequenza apparentemente più elevata nei pazienti anziani comprendevano leucopenia, aumento della creatinina sierica e dispnea; tuttavia questi effetti collaterali, osservati nei pazienti trattati con CellCept, non risultavano più frequenti rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con azatioprina. In questa fascia di età non si è verificato un incremento di neoplasie o di mortalità.

Le seguenti reazioni avverse non sopramenzionate sono state riportate con una incidenza ≥3% e <10% nei pazienti in terapia con CellCept: ORGANISMO IN GENERALE: cisti (comprese linfocele ed idrocele), emorragia, ernia, malessere, gonfiore addominale, febbre con brividi, sintomi influenzali, dolore pelvico, edema facciale; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: policitemia, ecchimosi; TRATTO UROGENITALE: albuminuria, idronefrosi, pielonefrite, disuria, dolore, impotenza, minzione frequente; CARDIOVASCOLARE: trombosi, angina pectoris, fibrillazione atriale, ipotensione, disturbi vascolari periferici, disturbi cardiovascolari, ipotensione ortostatica, tachicardia, palpitazione, vasodilatazione; METABOLISMO E NUTRIZIONE: aumento della creatinina sierica, aumento delle gammaglutamiltranspeptidasi, iperlipemia, disidratazione, ipoglicemia, aumento delle SGPT e delle SGOT, ipervolemia, acidosi, ipocalcemia, aumento della lattato deidrogenasi, ipercalcemia, aumento della fosfatasi alcalina, ipoproteinemia, iperuricemia, aumento del peso corporeo; TRATTO DIGESTIVO: emorragia gastrointestinale, addome acuto, gastrite, gastroenterite, esofagite, epatite, infezioni, funzionalità epatica alterata, moniliasi gastrointestinale, disturbi all'intestino retto, anoressia, flatulenza, iperplasia gengivale, gengivite, ulcerazioni del cavo orale; SISTEMA RESPIRATORIO: edema polmonare, sinusite, disturbi polmonari, asma, versamento pleurico, rinite; CUTE ED ANNESSI: carcinoma cutaneo, ulcerazioni cutanee, herpes zoster, neoplasie benigne della cute, disturbi cutanei, ipertrofia cutanea, sudorazione, alopecia, rash cutaneo, irsutismo, dermatite da funghi, prurito; SISTEMA NERVOSO: depressione, sonnolenza, parestesia, ipertonia, ansia; SISTEMA ENDOCRINO: diabete mellito, disfunzioni delle paratiroidi; APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO: artralgia, mialgia, disturbi articolari, crampi alle gambe, miastenia; ORGANI SENSORIALI: cataratta (non specifica), congiuntivite, ambliopia.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non è stata riportata alcuna esperienza di sovradosaggio da micofenolato mofetile.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG più elevate (maggiori di 100 μ g/ml) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Composti che legano gli acidi biliari, quali la colestiramina, riducono l'AUC dell'MPA agendo sulla circolazione enteroepatica del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi de novo del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'MPA nelle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica. In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene in gran parte rapidamente assorbito e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile non può essere dosato nel plasma.

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo.

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno.) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico.

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

In base all'area sottesa alla curva (AUC) della concentrazione dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, era del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa.

L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno, a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la Cmax dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo.

Immediatamente dopo il trapianto (<40 giorni) l'AUC e la Cmax media dell'MPA erano inferiori di circa il 50% rispetto ai valori osservati in volontari sani o in pazienti con trapianto renale stabilizzato.

In uno studio con dose unica (6 soggetti per gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave disfunzione renale cronica (filtrazione glomerulare <25 mL/min/1,73m^2) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con disfunzione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave disfunzione renale rispetto ai soggetti con disfunzione renale meno grave o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione in dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con disfunzione renale grave.

Nei pazienti in cui l'organo trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC_{0-12} media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC_{0-12}) era superiore di 2 -3 volte.

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Il comportamento farmacocinetico di CellCept nell'anziano non è stato ufficialmente valutato.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza del farmaco

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno e non ha mostrato avere attività mutagena. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o Cmax) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose giornaliera raccomandata di 2 grammi.

In dosi orali fino a 20 mg/kg/giorno il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg/kg/giorno, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione ed in quelle della generazione successiva.

Negli sudi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/giorno (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/giorno (compreso anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno.

Fare riferimento alla sezione 4.6 per Gravidanza e allattamento.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti collaterali degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedi 4.8 Effetti indesiderati).

6. CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Gli eccipienti di CellCept 500 sono cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone (K-90), carbossimetilcellulosa sodica reticolata e magnesio stearato. Il film di rivestimento contiene idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, biossido di titanio (EP, E171), polietilenglicole 400, indigotina (E132), ossido di ferro rosso (FP, E172), ossido di ferro nero (FP, E172) e gomma shellac.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Validità della Confezione

La validità di CellCept 500 è di due anni; le compresse devono essere mantenute nella confezione blister opaca di cloruro di polivinile.

6.4 Particolari Precauzioni per la Conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Proteggere le compresse di CellCept dalla luce.

6.5 Contenitore

CellCept 500 mg compresse: 1 scatola contiene 50 compresse (in blister da 10 compresse).

Tre scatole da 50 compresse possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 150 compresse.

6.6 Istruzioni per l'uso

Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio non masticare le compresse di CellCept.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K..

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. - DETENTORE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) DI FABBRICAZIONE

(Articolo 16 paragrafi 1 e/o 3 della Direttiva del Consiglio 75/319/CEE, successivamente modificata)

Sono autorizzati a fabbricare ed imballare il prodotto finito i seguenti stabilimenti industriali:

- Hoffmann-La Roche AG, Emil Barrelstr. 1, Grenzach-Wyhlen, Germany
Autorizzazione di fabbricazione rilasciata dalla Regierungspraesidium, Freiburg il 26 aprile 1990

- Roche Spa, Piazza Durante 11, Milano, Italy
Autorizzazione rilasciata dal Ministero della Sanità, il 26 gennaio 1995

- Produit Roche SA, 59 Rue Pasteur, Fontenay-sous-Bois, France
Aûtorizzazione di fabbricazione rilasciata dal Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, 25 aprile 1990 e confermata dall'Agence du Medicament il 27 ottobre 1994

- Syntex Latino SA, C/Severo Ochoa 13, Poligono IND. Leganes, Madrid, Spain
Autorizzazione di fabbricazione rilasciata dal Ministerio de Sanida y Consumo del 21 febbraio 1995

- Roche Products LTD, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, UK
Autorizzazione di fabbricazione rilasciata dall'MCA il 10 aprile 1995

Per il rilascio dei lotti all'internodella U.E. e per l'importazione del prodotto medicinale fabbricato su territorio extracomunitario sono stati selezionati i seguenti stabilimenti di produzione:

- Hoffmann-La Roche AG, Emil Barrelstr. 1, Grenzach-Wyhlen, Germany
- Roche Products LTD, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, UK

B. - PROPOSTE CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

(Articoli 2 e 3 della Direttiva 92/26/CEE)

Il CellCept® (250 mg in capsule / 500 mg in compresse) è un prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica riservata e non rinnovabile.

C. - OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La società (10/10/95) fornirà all'EMEA ulteriori dati sui punti residui da trattare in merito alla qualità:

Risultati del test sulle sostanze ipotensive da presentare entro il 31/12/ 1996.

Risultati della nuova ricerca sulla stabilità a lungo termine della sostanza medicinale utilizzando il metodo M-264-1 entro il 31/12/1996.

Risultati di stabilità biennale per i lotti di capsule a stabilità primaria entro il 31/12/1996.

Adeguati test d'identità per eccipienti da presentare entro il 31/12/ 1996.

Nel corso delle tre prove di prevenzione primaria saranno riassunti costantemente i dati supplementari relativi alla sicurezza, successivi all'immissione in commercio. Ai pazienti in fase di sperimentazione preventiva renale primaria, ICM 1866 (USA), IIR 023 (Europa, Australia, Canada) e MRE 022 (Europa) si continuerà a somministrare il farmaco sperimentale per tre anni. I dati saranno raccolti di anno in anno in un sommario in base ad una ricerca individuale e sottoposti all'EMEA entro il 31 agosto 1996, il 31 agosto 1997 e il 31 agosto 1998.

La società effettuerà ricerche postmarketing in conformità del progetto presentato al relatore in risposta all'elenco consolidato di domande e fornirà i risultati all'EMEA entro il 31/7/2000.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

Astuccio esterno

CellCept®
Micofenolato mofetile
250 mg

100 Capsule

Per uso orale

Attenzione: per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna

Ciascuna capsula contiene
250 mg di micofenolato mofetile.
Contiene anche biossido di titanio (E171) e coloranti E132 e E172.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C
Le capsule di CellCept devono essere maneggiate con cura.
Non aprire o rompere le capsule, la polvere contenuta all'interno non deve essere aspirata nè andare a contatto con la pelle.

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, United Kingdom.

Numero di lotto

Data di scadenza

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Testo del foglio del blister

CellCept®
Micofenolato mofetile
250 mg

Roche Registration Ltd.
(-Numero di lotto-)
(-Data di scadenza-)

Astuccio esterno

CellCept®
Micofenolato mofetile
500 mg

50 compresse

Per uso orale

Attenzione: per l'uso leggere attentamente l'istruzione interna

Ciascuna compressa contiene
500 mg di micofenolato mofetile.
Contiene anche biossido di titanio (E171) e coloranti E132 e E172.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C
Proteggere dalla luce
Non rompere le compresse

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, United Kingdom.

Numero di lotto

Data di scadenza

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Testo del foglio del blister

CellCept®
Micofenolato mofetile
500 mg

Roche Registration Ltd.

(-Numero di lotto-)

(-Data di scadenza-)

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

Informazioni per il paziente

CellCept®
micofenolato mofetile

Denominazione della specialità medicinale

CellCept® 250 mg, capsule

Composizione

Ogni capsula contiene 250 mg del principio attivo micofenolato mofetile. Le capsule contengono anche amido di mais in forma pregelatinizzata, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, polivinilpirrolidone, magnesio stearato, gelatina, indigotina (E 132), ossido di ferro giallo, rosso e nero (E172), biossido di titanio (E171), laurilsolfato di sodio, idrossido di potassio, gomma shellac e silice.

Forma farmaceutica

Le capsule, di colore blu e marrone, recano su un lato la scritta "CellCept 250". Le capsule, per uso orale, sono disponibili in confezioni da 100 capsule, confezionate in blister da 10 capsule. Tre scatole da 100 capsule possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 300 capsule.

Utilizzo

Il micofenolato mofetile appartiene ad un gruppo di sostanze che inibiscono il sistema naturale di difesa dell'organismo nei confronti di un organo trapiantato.

Classificazione terapeutica: Immunosoppressori

Nome del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K. Le capsule sono fabbricate dalla Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Germania o da Roche Products Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

Indicazioni

Le capsule di CellCept si usano per impedire il rigetto da parte del suo organismo dei reni trapiantati. Solitamente si usa CellCept in associazione con altri farmaci, tra cui la ciclosporina e gli steroidi.

Controindicazioni

Non assumere CellCept in caso di allergia al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o a qualsiasi altro componente elencato sopra.

Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

In caso di risposta affermativa a una di queste domande, ne parli al suo medico prima di iniziare a prendere CellCept.

Precauzioni

- E' a conoscenza o ha sofferto di disturbi digestivi, ad esempio ulcera gastrica?
- Presenta qualche problema renale?

Interazioni

- Sta attualmente prendendo medicine che contengono azatioprina o altri immunosoppressori (che talvolta vengono prescritti ai pazienti dopo il trapianto d'organo), colestiramina, antiacidi, o qualsiasi altro farmaco (anche farmaci esenti da prescrizione medica) di cui il suo medico non è al corrente?

Gravidanza e allattamento

- E' incinta, sta allattando o prevede una gravidanza nel prossimo futuro? Il suo medico dovrà avvisarla sull'uso di contraccettivi prima di assumere CellCept, nel corso della terapia con CellCept e nelle sei settimane successive alla fine del trattamento con CellCept. Questo perchè CellCept può causare danni al suo nascituro. Informi immediatamente il suo medico in caso di gravidanza.

Come assumere il farmaco

Deve prendere le capsule esattamente come spiegato dal medico. Solitamente CellCept si assume nel modo seguente:

Dosaggio

La prima dose verrà somministrata entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccòmandata è di 2 g di principio attivo (8 capsule) al giorno, suddivise in 2 somministrazioni, cioè 4 capsule la mattina e 4 capsule la sera.

Modalità e via di somministrazione

Deglutire le capsule intere con un bicchiere d'acqua a stomaco vuoto. Le capsule non vanno né rotte né schiacciate. Non prendere nessuna capsula rotta o aperta. Evitare il contatto con la polvere fuoriuscita dalle capsule danneggiate. Se una capsula accidentalmente si rompe, si lavi la pelle con acqua e sapone laddove è venuta a contatto con la polvere. Se della polvere fuoriesce da una capsula rotta e le finisce negli occhi o in bocca, sciacquare accuratamente con acqua fresca corrente.

Se si dimentica di prendere la medicina, la prenda appena se ne ricorda, quindi continui a prenderla come al solito. Non smetta di prendere la medicina a meno che lo prescriva il suo medico.

Durante la terapia con CellCept il suo medico controllerà regolarmente i suoi parametri ematici.

Sovradosaggio

Se prende più capsule di quanto prescritto, o se qualcun altro accidentalmente assume la sua medicina, vada dal medico o in ospedale immediatamente.

Effetti indesiderati

Unitamente ai benefici di CellCept, è possibile che alcuni pazienti soffrano di disturbi dovuti ad effetti indesiderati, anche quando il farmaco viene utilizzato come previsto. I disturbi più comuni sono diarrea, diminuzione dei globuli bianchi, infezioni e vomito.

CellCept riduce le difese del suo organismo per impedirLe il rigetto del rene che Le è stato trapiantato.. Di conseguenza il suo organismo non sarà in grado di combattere in modo efficace le infezioni come farebbe in condizioni normali. I soggetti in terapia con CellCept possono pertanto andare incontro più frequentemente ad infezioni che l'organismo non è in grado di combattere, quali infezioni della cute, della bocca, dell'intestino, dei polmoni e del tratto urinario.

Come può accadere con altre sostanze di questo tipo, un piccolissimo numero di pazienti in terapia con CellCept ha sviluppato tumori delle cellule linfoidi e della cute.

Il suo dottore effettuerà regolari controlli ematici, per verificare nel sangue eventuali modificazioni delle cellule o cambiamenti nei livelli di alcune sostanze (ad esempio, zuccheri, grassi e colesterolo).

Si sono osservati i seguenti effetti collaterali riguardanti l'organismo in generale: febbre, letargia, disturbi del sonno e dolori (addominali, alla schiena, al torace, ai muscoli e alle articolazioni, al momento di orinare). Sono stati osservati con minore frequenza ernie, cisti, sintomi influenzali, rigonfiamenti ed impotenza.

Altri eventi occasionalmente manifestatisi comprendono:

Disturbi cutanei quali acne, erpes. Si verificano meno frequentemente ulcere cutanee, fuoco di S.Antonio, ipertrofia cutanea, sudorazione, perdita o eccessiva crescita dei capelli, eruzioni cutanee e prurito.

Disturbi del tratto urinario quali problemi renali, sangue nelle urine. Si verifica meno frequentemente il bisogno urgente di urinare.

Disturbi del tratto digerente e della bocca quali costipazione, nausea, indigestione. Si verificano meno frequentemente: disturbi intestinali tra cui sanguinamento, infiammazione dello stomaco, infiammazione dell'esofago, problemi epatici, disturbi all'intestino retto, perdita dell'appetito, problemi alle gengive e ulcere alla bocca.

Disturbi del sistema nervoso e dei sensi quali mal di testa, tremori, vertigini. Meno frequentemente si verificano: depressione, sonnolenza, parestesie, spasmi muscolari, ansia, cataratta, infiammazione della congiuntiva, disturbi visivi.

Disturbi metabolici, ematici e vascolari quali disidratazione, aumento del peso corporeo, diabete, problemi al cuore o alla tiroide, sanguinamenti, trombi ed ecchimosi, modificazioni della pressione del sangue, anomalie del battito cardiaco, vasodilatazione.

Disturbi polmonari quali polmonite, bronchite, infiammazione della gola, riduzione del respiro e tosse. Meno frequentemente si verificano accumulo di liquido nei polmoni/cavità toracica, problemi ai seni nasali e asma.

Se durante la terapia con CellCept si dovessero manifestare degli effetti collaterali o dovessero insorgere problemi, ne parli al suo medico. Tuttavia non interrompa la terapia prima di averne parlato al suo medico.

Validità

Non prendere le capsule dopo la data di scadenza stampata sulla confezione.

Modalità di conservazione

Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente e comunque non al di sopra di 30°C.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Data della revisione del testo

Informazioni per il paziente

CellCept®
micofenolato mofetile

Denominazione della specialità medicinale

CellCept® 500 mg, compresse

Composizione

Ogni compressa contiene 500 mg del principio attivo micofenolato mofetile. Le compresse contengono anche cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, magnesio stearato, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), polietilenglicole 400, indigotina (E132), ossido di ferro rosso e nero (E172) e gomma shellac.

Forma farmaceutica

Le compresse, di colore lavanda, recano su un lato la scritta "CellCept 500". Le compresse, per uso orale, sono disponibili in confezioni da 50 compresse, confezionate in blister da 10 compresse. Tre scatole da 50 compresse possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 150 compresse.

Utilizzo

Il micofenolato mofetile appartiene ad un gruppo di sostanze che inibiscono il sistema naturale di difesa dell'organismo nei confronti di un organo trapiantato.

Classificazione terapeutica

Immunosoppressori

Nome del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K. Le compresse sono fabbricate dalla Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Germania o da Roche Products Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

Indicazioni

Le capsule di CellCept si usano per impedire il rigetto da parte del suo organismo dei reni trapiantati. Solitamente si usa CellCept in associazione con altri farmaci, tra cui la ciclosporina e gli steroidi.

Controindicazioni

Non assumere CellCept in caso di allergia al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o a qualsiasi altro componente elencato sopra.

Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

In caso di risposta affermativa a una di queste domande, ne parli al suo medico prima di iniziare a prendere CellCept.

Precauzioni
- E' a conoscenza o ha sofferto di disturbi digestivi, ad esempio ulcera gastrica?
- Presenta qualche problema renale?

Interazioni
- Sta attualmente prendendo medicine che contengono azatioprina o altri immunosoppressori (che talvolta vengono prescritti ai pazienti dopo il trapianto d'organo), colestiramina, antiacidi, o qualsiasi altro farmaco (anche farmaci esenti da prescrizione medica) di cui il suo medico non è al corrente?

Gravidanza e allattamento
- E' incinta, sta allattando o prevede una gravidanza nel prossimo futuro? Il suo medico dovrà avvisarla sull'uso di contraccettivi prima di assumere CellCept, nel corso della terapia con CellCept e nelle sei settimane successive alla fine del trattamento con CellCept. Questo perchè CellCept può causare danni al suo nascituro. Informi immediatamente il suo medico in caso di gravidanza.

Come assumere il farmaco

Deve prendere le compresse esattamente come spiegato dal medico. Solitamente CellCept si assume nel modo seguente:

Dosaggio

La prima dose verrà somministrata entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata è di 2 g di principio attivo (4 compresse) al giorno, suddivise in 2 somministrazioni, cioè 2 compresse la mattina e 2 compresse la sera.

Modalità e via di somministrazione
Deglutire le compresse intere con un bicchiere d'acqua a stomaco vuoto. Le compresse non vanno ne rotte né schiacciate.

Se si dimentica di prendere la medicina, la prenda appena se ne ricorda, quindi continui a prenderla come al solito. Non smetta di prendere la medicina a meno che lo prescriva il suo medico.

Durante la terapia con CellCept il suo medico controllerà regolarmente i suoi parametri ematici.

Sovradosaggio

Se prende più compresse di quanto prescritto, o se qualcun altro accidentalmente assume la sua medicina, vada dal medico o in ospedale immediatamente.

Effetti indesiderati

Unitamente ai benefici di CellCept, è possibile che alcuni pazienti soffrano di disturbi dovuti ad effetti indesiderati, anche quando il farmaco viene utilizzato come previsto. I disturbi più comuni sono diarrea, diminuzione dei globuli bianchi, infezioni e vomito.

CellCept riduce le difese del suo organismo per impedirLe il rigetto del rene che Le è stato trapiantato.. Di conseguenza il suo organismo non sarà in grado di combattere in modo efficace le infezioni come farebbe in condizioni normali. I soggetti in terapia con CellCept possono pertanto andare incontro più frequentemente ad infezioni che l'organismo non è in grado di combattere, quali infezioni della cute, della bocca, dell'intestino, dei polmoni e del tratto urinario.

Come può accadere con altre sostanze di questo tipo, un piccolissimo numero di pazienti in terapia con CellCept ha sviluppato tumori delle cellule linfoidi e della cute.

Il suo dottore effettuerà regolari controlli ematici, per verificare nel sangue eventuali modificazioni delle cellule o cambiamenti nei livelli di alcune sostanze (ad esempio, zuccheri, grassi e colesterolo).

Si sono osservati i seguenti effetti collaterali riguardanti l'organismo in generale: febbre, letargia, disturbi del sonno e dolori (addominali, alla schiena, al torace, ai muscoli e alle articolazioni, al momento di orinare). Sono stati osservati con minore frequenza ernie, cisti, sintomi influenzali, rigonfiamenti ed impotenza.

Altri eventi occasionalmente manifestatisi comprendono:

Disturbi cutanei quali acne, erpes. Si verificano meno frequentemente ulcere cutanee, fuoco di S.Antonio, ipertrofia cutanea, sudorazione, perdita o eccessiva crescita dei capelli, eruzioni cutanee e prurito.

Disturbi del tratto urinario quali problemi renali, sangue nelle urine. Si verifica meno frequentemente il bisogno urgente di urinare.

Disturbi del tratto digerente e della bocca quali costipazione, nausea, indigestione. Si verificano meno frequentemente: disturbi intestinali tra cui sanguinamento, infiammazione dello stomaco, infiammazione dell'esofago, problemi epatici, disturbi all'intestino retto, perdita dell'appetito, problemi alle gengive e ulcere alla bocca.

Disturbi del sistema nervoso e dei sensi quali mal di testa, tremori, vertigini. Meno frequentemente si verificano: depressione, sonnolenza, parestesie, spasmi muscolari, ansia, cataratta, infiammazione della congiuntiva, disturbi visivi.

Disturbi metabolici, ematici e vascolari quali disidratazione, aumento del peso corporeo, diabete, problemi al cuore o alla tiroide, sanguinamenti, trombi ed ecchimosi, modificazioni della pressione del sangue, anomalie del battito cardiaco, vasodilatazione.

Disturbi polmonari quali polmonite, bronchite, infiammazione della gola, riduzione del respiro e tosse. Meno frequentemente si verificano accumulo di liquido nei polmoni/cavità toracica, problemi ai seni nasali e asma.

Se durante la terapia con CellCept si dovessero manifestare degli effetti collaterali o dovessero insorgere problemi, ne parli al suo medico. Tuttavia non interrompa la terapia prima di averne parlato al suo medico.

Validità

Non prendere le compresse dopo la data di scadenza stampata sulla confezione.

Modalità di conservazione

Le compresse devono essere conservate a temperatura ambiente e comunque non al di sopra di 30°C.

Le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Data della revisione del testo

96A4695

MINISTERO DELLE FINANZE

DECRETO 20 dicembre 1995.

Nomina dei presidenti delle sezioni prima e seconda della Commissione censuaria centrale.

IL MINISTRO DELLE FINANZE

Visto l'art. 24 del decreto del Presidente della Repubblica 26 ottobre 1972, n. 650, recante le norme sulla composizione della Commissione censuaria centrale;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 3 novembre 1992 con il quale è stato provveduto alla nomina del presidente della Commissione censuaria centrale;

Visto il decreto ministeriale 13 aprile 1995, registrato alla Corte dei conti il 13 giugno 1995, registro n. 2 Finanze, foglio n. 150, con il quale sono stati nominati i membri della commissione stessa, rinnovata per il sessennio 1995-2001;

Ritenuta la necessità di provvedere alla nomina dei presidenti delle due sezioni della commissione, ai sensi del quinto comma del precitato art. 24 del decreto del Presidente della Repubblica n. 650/1972;

Preso atto delle proposte formulate dal presidente della Commissione censuaria centrale, in applicazione della norma sopra richiamata, con lettera n. CCC/156 del 6 novembre 1995;

Decreta:

Il prof. Giuseppe Guerrieri è nominato presidente della prima sezione della Commissione censuaria centrale, con competenze in materia di catasto terreni.

Il prof. Piero Carrer è nominato presidente della seconda sezione della Commissione censuaria centrale, con competenze in materia di catasto fabbricati.

Il presente decreto, registrato presso l'organo di controllo, sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 20 dicembre 1995

Il Ministro: FANTOZZI

Registrato alla Corte dei conti il 27 giugno 1996
Registro n. 2 Finanze, foglio n. 304

96A4694

MINISTERO DEI TRASPORTI E DELLA NAVIGAZIONE

DECRETO 2 luglio 1996.

Attestati di idoneità professionale all'esercizio dell'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto.

IL DIRETTORE GENERALE
DELLA MOTORIZZAZIONE CIVILE
E DEI TRASPORTI IN CONCESSIONE

Visto l'art. 5, comma 1, della legge 8 agosto 1991, n. 264 «Disciplina dell'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto», ed in specie il comma 1 del medesimo art. 5 che prevede il rilascio dell'attestato di idoneità professionale all'esercizio dell'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto, da parte della Direzione generale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, previo superamento di un esame di idoneità svolto davanti ad apposite commissioni regionali;

Visto l'art. 5, comma 4, della predetta legge, che esonera dal sostenere l'esame di idoneità professionale i dirigenti preposti agli uffici di assistenza automobilistica degli automobile club che siano in servizio da almeno quindici anni;

Visto l'art. 10 della citata legge, come sostituito dall'art. 4 della legge 4 gennaio 1994, n. 11 «Adeguamento della disciplina dell'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto e della certificazione per conto di terzi», ed in specie il comma 2 del medesimo art. 4, il quale prevede che l'attestato di idoneità professionale è ottenuto a domanda da coloro che abbiano effettivamente esercitato l'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto, sulla base di licenza rilasciata ai sensi dell'art. 115 del testo unico delle leggi di pubblica sicurezza approvato con regio decreto 18 giugno 1931, n. 773, da almeno cinque anni dalla data di entrata in vigore della legge 8 agosto 1991, n. 264, anche se privi del titolo di studio già previsto dall'art. 10, comma 1, della predetta legge 8 agosto 1991, n. 264;

Ritenuto di dover provvedere a quanto in premessa;

Decreta:

Art. 1.

1. L'attestato di idoneità professionale, nel modello conforme a quello di cui all'allegato 1 al presente decreto, è rilasciato su richiesta degli interessati, da prodursi in bollo, rivolta all'ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, di cui al comma 2 ed inoltrata allo stesso ufficio dalla commissione di cui all'art. 5 della legge 8 agosto 1991, n. 264, innanzi alla quale l'interessato ha sostenuto l'esame di idoneità.

2. Il predetto attestato è rilasciato dal Ministero dei trasporti e della navigazione - Direzione generale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, sulla base di una comunicazione effettuata direttamente all'ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, che ha sede nel capoluogo di regione, ad opera della commissione esaminatrice la quale, oltre alla richiesta dell'interessato, così come previsto al comma precedente, è tenuta a trasmettere copia del relativo verbale d'esame.

Art. 2.

1. L'attestato di idoneità professionale, nel modello conforme a quello di cui all'allegato 2 al presente decreto, è rilasciato dal Ministero dei trasporti e della navigazione - Direzione generale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, a richiesta degli interessati, da prodursi in bollo, diretta all'ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, competente per territorio.

2. La richiesta di cui al comma precedente dovrà essere corredata dai seguenti documenti:

a) copia autenticata della licenza rilasciata dal questore ai sensi dell'art. 115 del testo unico delle leggi di pubblica sicurezza, approvato con regio decreto 18 giugno 1931, n. 773, dalla quale risulti l'autorizzazione all'esercizio dell'attività di consulenza automobilistica così come definita dall'art. 1 della legge 8 agosto 1991, n. 264. Ove detto documento sia stato depositato presso la provincia, copia conforme dello stesso o idonea certificazione rilasciata dalla provincia, attestante il deposito del documento presso i propri uffici e contenente i dati relativi alla data di primo rilascio della licenza;

b) nel caso di soggetti che gestiscono in regime di concessione o convenzionamento con gli Automobile club uffici di assistenza automobilistica, copia autenticata dell'atto di concessione o convenzionamento recante data certa;

c) nel caso di dirigenti preposti agli uffici di assistenza automobilistica degli automobile club, attestato rilasciato dal competente automobile club provinciale, dal quale risulti che l'interessato ha maturato almeno quindici anni di servizio alla data del 5 settembre 1991:

d) idonei documenti, rilasciati dalle competenti autorità, comprovanti i requisiti di cui alle lettere *a), b), c), d)* ed *e)* dell'art. 3, comma 1, della legge 8 agosto 1991, n. 264. Nel caso di società si applica il disposto di cui all'art. 3, comma 2, della legge 8 agosto 1991, n. 264.

e) indicazione del numero o dei numeri, se variati nel tempo, di codice meccanografico della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione con i quali l'impresa o società ha operato presso gli uffici della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione, e delle relative date di rilascio.

3. L'ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione competente per territorio, verificata la rispondenza dei dati dichiarati dall'interessato accerta, salvo quanto disposto al successivo comma 4, l'effettivo esercizio dell'attività di consulenza automobilistica svolto sin dal quinquennio antecedente alla data del 5 settembre 1991.

4. Sulla base delle dichiarazioni contenute nell'attestato di cui alla lettera *c)* del comma precedente, l'ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione competente per territorio verifica che l'interessato presti ancora servizio in qualità di dirigente preposto ad un ufficio di assistenza automobilistica degli automobile club, alla data della richiesta dell'attestato di idoneità professionale.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 2 luglio 1996

Il direttore generale: BERRUTI

ALLEGATO 1

Ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione di................

ATTESTATO DI IDONEITÀ PROFESSIONALE ALL'ESERCIZIO DELL'ATTIVITÀ DI CONSULENZA PER LA CIRCOLAZIONE DEI MEZZI DI TRASPORTO.

n. ....../... (1)

Visto l'art. 5, comma 1, della legge 8 agosto 1991, n. 264;

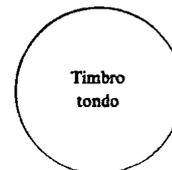
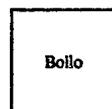
Visto l'esito positivo dell'esame di idoneità tenutosi in data .... davanti alla commissione costituita ai sensi del citato art. 5, comma 1, presso la regione...................... ....;

Si attesta

che .... il sig. ....
(cognome) (nome)
nat ..... a ....
(comune) (provincia)
il .... è professionalmente idone... all'esercizio dell'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto, ai sensi e per gli effetti della legge 8 agosto 1991, n. 264.

Roma, ...

Il direttore dell'ufficio

....

(1) Indicare il numero di protocollo dell'ufficio e, dopo la barra, le ultime tre cifre dell'anno di rilascio dell'attestato.

ALLEGATO 2

Ufficio provinciale della motorizzazione civile e dei trasporti in concessione di.................

ATTESTATO DI IDONEITÀ PROFESSIONALE ALL'ESERCIZIO DELL'ATTIVITÀ DI CONSULENZA PER LA CIRCOLAZIONE DEI MEZZI DI TRASPORTO.

n. ....../... (1)

Visto l'art. 10, comma 2, della legge 8 agosto 1991, n. 264 (come sostituito dall'art. 4, comma 1, della legge 4 gennaio 1994, n. 11);

Vista l'istanza e la documentazione prodotta dall'interessato ai sensi del decreto ....;

Ritenuto comprovato l'effettivo esercizio dell'attività di consulenza per là circolazione dei mezzi di trasporto ai sensi della normativa indicata in premessa;

Si attesta

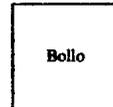
che .... il sig. ....
(cognome) (nome)
nat ..... a ....
(comune) (provincia)
il .... è professionalmente idone... all'esercizio dell'attività di consulenza per la circolazione dei mezzi di trasporto, ai sensi e per gli effetti della legge 8 agosto 1991, n. 264.

Roma, ...

Bollo

Timbro tondo

Il direttore dell'ufficio

....

(1) Indicare il numero di protocollo dell'ufficio e, dopo la barra, le ultime tre cifre dell'anno di rilascio dell'attestato.

96A4719

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

UNIVERSITÀ DI MODENA

DECRETO RETTORALE 2 luglio 1996.

Modificazioni allo statuto dell'Università.

IL RETTORE

Visto lo statuto dell'Università degli studi di Modena, approvato con regio decreto 14 ottobre 1926, n. 2035, e successive modificazioni;

Visto il testo unico delle leggi sulla istruzione superiore, approvato con regio decreto 31 agosto 1933, n. 1592, e successive modificazioni;

Visto il regio decreto-legge 20 giugno 1935, n. 1071, convertito nella legge 2 gennaio 1936, n. 73;

Vista la legge 11 aprile 1953, n. 312;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 10 luglio 1980, n. 382;

Vista la legge 14 agosto 1982, n. 590;

Vista la legge 9 maggio 1989, n. 168, con la quale è stato istituito il Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, in particolare l'art. 16, comma 1, relativo alle modifiche di statuto;

Vista la legge 19 novembre 1990, n. 341;

Visto il decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica del giorno 23 febbraio 1994 (*Gazzetta Ufficiale* 25 giugno 1994): «Modificazioni all'ordinamento didattico universitario relativamente al corso di laurea in fisica»;

Vista la proposta di modifica statutaria approvata dal senato accademico nella seduta del 15 gennaio 1996;

Rilevata la necessità di apportare la modifica di statuto in deroga al termine di cui all'art. 17 del testo unico 31 agosto 1933, n. 1592;

Visto il parere favorevole espresso dal consiglio universitario nazionale del giorno 17 aprile 1996;

Decreta:

Lo statuto dell'Università degli studi di Modena, approvato e modificato con i decreti indicati nelle premesse, è ulteriormente modificato come appresso:

l'art. 85 dello statuto relativo alla facoltà di scienze matematiche, fisiche e naturali (corso di laurea in fisica) è abrogato e sostituito dal seguente:

CORSO DI LAUREA IN FISICA

Art. 85. — L'accesso al corso di laurea è regolato dalle disposizioni di legge. Il corso di studi per il conseguimento della laurea in fisica ha la durata di quattro anni e si articola nei seguenti indirizzi:

indirizzo di fisica della materia;
indirizzo di fisica applicata;
indirizzo didattico e di storia della fisica;
indirizzo teorico generale;
indirizzo di geofisica e fisica dell'ambiente.

I corsi obbligatori e comuni a tutti gli indirizzi sono i seguenti:

1° Anno:

1) fisica generale I;
2) sperimentazione di fisica I;
3) analisi matematica I;
4) geometria.

2° Anno:

5) fisica generale II;

6) esperimentazioni di fisica II;

7) analisi matematica II;

8) chimica;

9) meccanica razionale con elementi di meccanica statistica.

Entro il secondo anno si richiederà la prova di conoscenza di almeno una lingua straniera di rilevanza scientifica in base alle indicazioni del consiglio del corso di laurea. Il corso di meccanica razionale con elementi di meccanica statistica dovrà contenere argomenti di meccanica analitica e una introduttiva conoscenza degli ensemble microcanonico, canonico e grancanonico.

3° Anno:

10) metodi matematici della fisica;

11) istituzioni di fisica teorica;

12) esperimentazioni di fisica III;

13) struttura della materia;

14) istituzioni di fisica nucleare e subnucleare.

Per consentire ai consigli di corso di laurea di pianificare l'organizzazione dei corsi, la scelta dell'indirizzo con il piano di studi deve essere effettuata al momento dell'iscrizione al terzo anno.

Lo studente potrà, all'atto dell'iscrizione al quarto anno, chiedere con domanda motivata, di cambiare l'indirizzo prescelto. I corsi dei primi due anni sono propedeutici ai corsi degli anni successivi. I corsi 1), 3), 4), 5), 7), 9), 10), 11), 13), 14) sono accompagnati da esercitazioni (non di laboratorio) che ne fanno parte integrante. Il corso 8) può essere accompagnato da esercitazioni di laboratorio che ne fanno parte integrante. I corsi terminati con I e II sono propedeutici rispettivamente agli analoghi corsi terminanti con II e con III, essi constano di corsi distinti e con esami distinti.

I corsi, differenziati per vari indirizzi, al quarto anno sono i seguenti:

Indirizzo di fisica della materia:

15) annuale a scelta tra:
fisica dello stato solido;
fisica dei fluidi;
fisica dei plasmi;
fisica atomica;
ottica quantistica;

16) annuale a scelta tra:
laboratorio di fisica della materia;
laboratorio di ottica quantistica;

17) annuale a scelta;

18) semestrale a scelta;

19) semestrale a scelta.

Indirizzo di fisica applicata:

15) annuale a scelta tra:
laboratorio di tecnologie fisiche;
laboratorio di strumentazioni fisiche;

16) annuale a scelta tra:
fisica degli acceleratori;
fisica dei materiali;
fisica dei dispositivi elettronici;

17) annuale a scelta;

18) semestrale a scelta;

19) semestrale a scelta.

Indirizzo didattico e di storia della fisica:

15) annuale a scelta tra:
complementi di fisica;
fisica superiore;
fisica degli accelleratori;

16) annuale a scelta tra:
preparazione di esperienze didattiche;
laboratorio di strumentazioni fisiche;

17) annuale a scelta;

18) semestrale a scelta;

19) semestrale a scelta.

Indirizzo teorico generale:

15) annuale a scelta tra:
fisica teorica;
fisica superiore;
fisica teorica applicata;

16) annuale a scelta tra:
meccanica statistica;
fisica dei sistemi dinamici;
teoria dei sistemi a molti corpi;

17) annuale a scelta;

18) semestrale a scelta;

19) semestrale a scelta.

Indirizzo di geofisica e fisica dell'ambiente:

15) annuale a scelta tra:
fisica dell'atmosfera;
fisica dell'ambiente;

16) annuale a scelta tra:
laboratorio di geofisica;
laboratorio di fisica dell'ambiente;

17) annuale a scelta;

18) semestrale a scelta;

19) semestrale a scelta.

I due corsi di insegnamento semestrali, a scelta dello studente, non possono essere sostituiti con un solo annuale mentre il corso di insegnamento annuale, a scelta dello studente, può essere sostituito con due insegnamenti semestrali dopo l'approvazione da parte del consiglio di corso di laurea. Il consiglio di corso di laurea propone quali insegnamenti dell'ordinamento didattico approvato dalla facoltà siano da considerarsi semestrali, ovvero quale parte di quelli annuali può essere considerata equivalente ad un corso di insegnamento semestrale. Uno dei due insegnamenti 13) o 14) del terzo anno può essere seguito nel quarto. In tal caso lo studente può chiedere, in

sede di presentazione del piano di studi, di sostenere nel terzo anno uno dei semestrali del quarto anno; al quarto anno per gli indirizzi di fisica della materia, fisica applicata, didattico e storia della fisica, geofisica e fisica dell'ambiente, almeno una delle materie complementari deve essere di tipo teorico formativo; per l'indirizzo teorico generale almeno uno dei corsi complementari a scelta deve avere contenuto fenomenologico-sperimentale.

Propedeuticità e sbarramenti:

Potranno iscriversi al terzo anno soltanto gli studenti che abbiano superato gli esami di fisica generale I e II e analisi matematica I e II.

Potranno iscriversi al terzo anno soltanto gli studenti che abbiano superato almeno quattro esami.

Possono sostenere esami del terzo anno solo gli studenti che abbiano superato analisi matematica I e II e fisica generale I e II.

Possono ottenere l'iscrizione al quarto anno soltanto quegli studenti che abbiano già sostenuto otto esami.

Il consiglio di corso di laurea potrà stabilire anche la propedeuticità di certi esami rispetto ad altri.

Esame di laurea:

Il consiglio di corso di laurea stabilisce le modalità di svolgimento dell'esame di laurea che deve comprendere almeno la discussione di una tesi scritta. Superato l'esame di laurea lo studente consegue il titolo di dottore in fisica, indipendentemente dall'indirizzo prescelto del quale verrà fatta menzione soltanto nella carriera scolastica.

ALLEGATO *A*

ELENCO DEI CORSI COMPLEMENTARI

Gruppo A01:

algebra;

algebra superiore;

geometria differenziale;

geometria superiore;

istituzioni di geometria superiore;

logica matematica;

teoria dei gruppi;

topologia.

Gruppo A02:

analisi funzionale;

analisi superiore;

statistica matematica;

teoria delle funzioni.

Gruppo A03:

fisica matematica;

istituzioni di fisica matematica;

magnetofluidodinamica;

meccanica dei continui;

meccanica dei fluidi (limitatamente a: scienze matematiche, fisiche e naturali);

meccanica non lineare;

meccanica superiore;

teorie relativistiche.

Gruppo A04:

analisi numerica;

calcoli numerici e grafici;

calcolo operativo;

cibernetica;

cibernetica e teoria della informazione.

Gruppo A05:

macchine calcolatrici;

teoria ed applicazione delle macchine calcolatrici.

Gruppo A06:

ricerca operativa.

Gruppo B01:

acquisizione ed analisi dei segnali;

analisi ed elaborazione dei segnali;

complementi di fisica generale;

didattica della fisica;

effetti biologici delle radiazioni;

elettronica;

fisica degli ecosistemi;

fisica dei sistemi biologici;

fisica del mare;

fisica medica;

fisica nucleare applicata alla medicina;

fisica sanitaria;

fisica superiore;

fondamenti della fisica;

metodi di osservazione e misura;

metodi fisici per la biologia;

metodi informatici della fisica;

metodologie fisiche nella archeologia e nell'arte;

metrologia;

microscopia elettronica;

onde elettromagnetiche;

preparazione di esperienze didattiche;

storia della fisica;

storia della scienza e della tecnica;

strumentazione di fisica medica (laboratorio);

strumentazione fisica e impianti;

tecniche automatiche di acquisizione dati in fisica;

tecniche diagnostiche per immagini;

tecniche elettroniche per la fisica;

termodinamica.

Gruppo B02:

applicazioni fisiche della teoria dei gruppi;
complementi di fisica teorica;
complementi di meccanica statistica;
elettrodinamica;
fisica dei sistemi dinamici;
fisica relativistica;
fisica statistica;
fisica teorica;
fisica teorica applicata;
istituzioni di meccanica quantistica;
logica quantistica;
meccanica quantistica;
meccanica statistica;
meccanica statistica di non equilibrio;
metodi matematici dell'astronomia;
metodi matematici per la geofisica;
metodi numerici della fisica;
metodi probabilistici della fisica;
teoria dei campi;
teoria dei processi irreversibili;
teoria dei sistemi e dei molticorpi;
teoria delle forze nucleari;
teoria dello stato solido;
teoria quantistica dei campi;
teoria quantistica dei solidi;
teorie quantistiche.

Gruppo B03:

acustica;
complementi di fisica del plasma;
complementi di ottica;
complementi di ottica quantistica;
componenti elettronici;
conduzione elettrica dei gas;
diffrazione e spettroscopia neutronica;
diffrazione dei raggi X;
elettronica quantistica;
fisica atomica;
fisica biologica;
fisica degli aerosol;
fisica degli stati condensati;
fisica dei dispositivi elettronici;
fisica dei dispositivi a stato solido;
fisica dei fenomeni corporativi e delle transazioni di fase;
fisica dei films sottili;
fisica dei fluidi;
fisica dei laser;
fisica dei metalli;
fisica dei plasmi;
fisica dei semiconduttori;
fisica dei sistemi disordinati;
fisica della materia biologica;
fisica delle basse temperature;
fisica delle macromolecole;
fisica delle superfici;
fisica dello stato solido;
fisica molecolare impiantazione ionica;
luce di sincrotone;
microelettronica;
ottica;
ottica elettronica;
ottica non lineare;
ottica quantistica;
proprietà magnetiche della materia;
spettroscopia atomica e molecolare;
spettroscopia a radiofrequenze e microonde;
spettroscopia dello stato solido;
struttura della materia biologica;
superconduttività;
tecnica del vuoto;
termodinamica di non equilibrio.

Gruppo B04:

acceleratori di particelle;
fisica dei neutroni;
fisica del reattore nucleare;
fisica delle interazioni elettrodeboli;
fisica delle interazioni forti;
fisica delle particelle elementari;
fisica delle radiazioni;
fisica nucleare;
fisica sperimentale delle particelle elementari;
fisica subnucleare;
metodi e tecniche nucleari;
particelle ad altissima energia;
radioattività;
radioprotezione;
reazioni nucleari;
spettroscopia nucleare;
struttura e spettroscopia degli adroni;
teoria dei reattori nucleari;
teoria delle interazioni fondamentali;
teoria di gauge in fisica subnucleare.

Gruppo B05:

astrofisica;
astrofisica delle alte energie,
astrofisica del plasma;
astrofisica relativistica;

astrofisica spaziale;
astrofisica teorica;
astrometria;
astronomia infrarossa;
astronomia X e gamma;
complementi di astronomia;
cosmologia;
cosmologia teorica;
elaborazione dei dati astronomici;
elettrodinamica cosmica;
fisica dei pianeti;
fisica dei sistemi dinamici;
fisica del campo gravitazionale;
fisica del mezzo interstellare;
fisica del sistema solare;
fisica della gravitazione;
fisica delle galassie;
fisica dello spazio;
fisica solare;
fisica stellare;
istituzioni di astrofisica;
meccanica celeste;
ottica astronomica;
radioastronomia;
radiazione cosmica;
relatività;
spettroscopia astronomica;
statistica stellare;
storia dell'astronomia;
tecniche astrofisiche;
tecniche astronomiche;
tecniche di fisica dello spazio;
teoria della gravitazione.

Gruppo C02:
chimica fisica;
chimica fisica dello stato solido;
chimica teorica;
elettrochimica;
spettroscopia.

Gruppo C04:
chimica delle macromolecole.

Gruppo D03:
mineralogia.

Gruppo D04:
climatologia e meteorologia;
complementi di geofisica;
fisica ambientale;
fisica del vulcanismo;
fisica dell'atmosfera;
fisica della ionosfera;
fisica della terra solida;
fisica terrestre;
geodesia;
geofisica;
geologia;
geologia strutturale;
meteorologia;
meteorologia oceanografica;
meteorologia sinottica e previsioni del tempo;
micrometeorologia e meteorologia;
misure fisiche dell'ambiente;
oceanografia;
oceanografia costiera;
oceanografia fisica;
previsioni meteorologiche numeriche;
sismologia;
sismologia teorica;
telerilevamento dell'atmosfera;
vulcanologia.

Gruppo E03:
biologia generale.

Gruppo E04:
biologia molecolare;
fisiologia generale.

Gruppo E05:
biochimica;
chimica biologica;
genetica.

Gruppo E10:
biofisica.

Gruppo I03:
fluidodinamica.

Gruppo I05:
fisica. tecnica.

Gruppo I21:
elettronica applicata.

Gruppo M07:
epistemologia e metodologia;
filosofia della scienza.

Gruppo M09:
pedagogia.

Gruppo M10:
psicologia cognitiva.

Sono considerati insegnamenti complementari a scelta, oltre a quelli riportati nell'allegato *A*, anche quelli indicati negli indirizzi.

Modena, 2 luglio 1996

Il rettore: CIPOLLI

96A4722

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DEL TESORO

Cambi di riferimento rilevati a titolo indicativo

Cambi giornalieri di riferimento rilevati a titolo indicativo dalla Banca d'Italia ai sensi della legge 12 agosto 1993, n. 312, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 195 del 20 agosto 1993, adottabili, fra l'altro, dalle amministrazioni statali per le anticipazioni al Portafoglio dello Stato ai sensi dell'art. 1 della legge 3 marzo 1951, n. 193.

Cambi del giorno 22 luglio 1996

Dollaro USA	1510,30
ECU	1913,40
Marco tedesco	1013,29
Franco francese	299,31
Lira sterlina	2338,70
Fiorino olandese	902,97
Franco belga	49,171
Peseta spagnola	12,016
Corona danese	262,75
Lira irlandese	2428,26
Dracma greca	6,398
Escudo portoghese	9,860
Dollaro canadese	1105,15
Yen giapponese	14,006
Franco svizzero	1243,15
Scellino austriaco	143,99
Corona norvegese	235,76
Corona svedese	228,66
Marco finlandese	333,22
Dollaro australiano	1194,19

96A4711

UNIVERSITÀ DI FIRENZE

Vacanza di un posto di ricercatore universitario da coprire mediante trasferimento

Ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n. 382, e della legge 24 dicembre 1993, n. 537, si comunica che presso la facoltà di magistero dell'Università degli studi di Firenze è vacante un posto di ricercatore universitario per il settore scientifico-disciplinare M04X (Storia contemporanea) alla cui copertura la facoltà interessata intende provvedere mediante trasferimento.

Gli aspiranti al posto suddetto dovranno presentare domanda direttamente al rettore dell'Università degli studi, piazza San Marco n. 4 - 50121 Firenze, entro trenta giorni dalla pubblicazione del presente avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

96A4717

UNIVERSITÀ DI MESSINA

Vacanza di un posto di professore universitario di ruolo di prima fascia da coprire mediante trasferimento

Ai sensi e per gli effetti degli articoli 65, 66 e 93 del testo unico sulla istruzione superiore, approvato con regio decreto 31 agosto 1933, n. 1592, dell'art. 3 del decreto legislativo luogotenenziale 5 aprile 1945, n. 238 e dell'art. 5, comma 9, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, si comunica che presso la facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Messina è vacante il seguente posto di professore universitario di ruolo di prima fascia, per la disciplina sottospecificata, alla cui copertura la facoltà interessata intende provvedere mediante trasferimento:

neuropsichiatria infantile - settore scientifico-disciplinare F19B.

Gli aspiranti al trasferimento al posto anzidetto dovranno presentare le proprie domande direttamente al preside della facoltà interessata, entro trenta giorni dalla pubblicazione del presente avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Tale trasferimento è subordinato alla disponibilità di fondi nel bilancio dell'Ateneo.

96A4715

Vacanze di posti di professore universitario di ruolo di seconda fascia da coprire mediante trasferimento

Ai sensi e per gli effetti degli articoli 65, 66 e 93 del testo unico sull'istruzione superiore, approvato con regio decreto 31 agosto 1933, n. 1592, dell'art. 3 del decreto legislativo luogotenenziale 5 aprile 1945, n. 238 e dell'art. 5, comma 9, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, si comunica che presso la facoltà di scienze politiche dell'Università di Messina sono vacanti i seguenti posti di professore universitario di ruolo di seconda fascia, per le discipline sottospecificate, alla cui copertura la facoltà interessata intende provvedere mediante trasferimento:

settore Q05D - sociologia urbana e rurale;
settore S03A - demografia.

Gli aspiranti al trasferimento ai posti anzidetti dovranno presentare le proprie domande direttamente al preside della facoltà interessata, entro trenta giorni dalla pubblicazione del presente avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

L'esecutività del trasferimento è subordinata al reperimento dei fondi per la corresponsione degli emolumenti al professore trasferito, da parte dell'Università di Messina.

96A4716

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

L. 1.400